



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DÜŞÜK VE YÜKSEK DERECELİ GLİAL TÜMÖRLÜ
HASTALARDA TOTAL OKSİDAN VE TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kadir ÇINAR
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ALPTEKİN**

Mart-2010

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DÜŞÜK VE YÜKSEK DERECELİ GLİAL TÜMÖRLÜ
HASTALARDA TOTAL OKSİDAN VE TOTAL
ANTIOKSİDAN KAPASİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Kadir ÇINAR
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ALPTEKİN**

Mart-2010

I. ÖNSÖZ

Nöroşirurji eğitimim sırasında fikirleri ile yol gösteren, bilgisi, hoşgörüsü ve sabrı ile her zaman desteğini gördüğüm, mesleki yaşantım boyunca ilmi ve ahlaki yönünü daima örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Abdulvahap Gök'e, tez çalışmalarım ve eğitimim sırasında her zaman desteklerini görüp, tecrübelerinden faydalandığım hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mehmet Alptekin ve Yrd. Doç. Dr. İbrahim Erkutlu'ya, sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına, biyokimyasal çalışmalar sırasında yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Seyithan Taysi ve ekibine, rotasyon eğitimlerim sırasında engin bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Münife Neyal ve nöroloji ekibine, Prof. Dr. Ünsal Öner ve anestezi ekibine, Prof. Dr. Abdullah Aydın ve patoloji ekibine ve hiçbir zaman benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme,

Sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Kadir ÇINAR

Gaziantep, 2010

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VII
TABLolar	VIII
ŞEKİLLER	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri	3
2.1.1. Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırması	3
2.1.2. Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinin Derecelendirilmesi	5
2.1.3. Beyin Tümörü Oluşumunu Etkileyen Faktörler	6
2.2. Glial Tümörler	6
2.2.1. Tanı Metodları	7
2.3. Düşük Dereceli Glial Tümörler	8
2.3.1. Sıklık, Yaş ve Cinsiyet	9
2.3.2. Etyoloji	10
2.3.3. Lokalizasyonu	10
2.3.4. Klinik	10
2.3.5. Radyolojik Tanı	11
2.3.6. Teşhis Koyma	12
2.3.7. Tedavi	12
2.3.7.1. Cerrahi	12
2.3.7.2. Radyoterapi	13
2.3.8. Prognostik Faktörler ve Tedavinin Sonucu	14

2.3.9. Malignite Sıklığı ve Dönüşüm	14
2.4. Yüksek Dereceli Glial Tümörler	15
2.4.1. Sıklık, Yaş ve Cinsiyet	15
2.4.2. Etyoloji	16
2.4.3. Patoloji	16
2.4.4. Lokalizasyon	17
2.4.5. Klinik	17
2.4.6. Radyolojik Tanı	18
2.4.7. Tedavi	18
2.4.7.1. Cerrahi	18
2.4.7.2. Radyoterapi	19
2.4.7.3. Kemoterapi	19
2.4.8. Prognoz	20
2.4.9. Rekürrens	20
2.5. Serbest Radikaller	21
2.5.1. Serbest Oksijen Radikalleri ve Reaktif Oksijen Türleri	21
2.5.1.1. Süperoksit Radikali	22
2.5.1.2. Hidroksil Radikali	23
2.5.1.3. Hipoklorik Asit	23
2.5.1.4. Hidrojen Peroksit	23
2.5.1.5. Singlet Oksijen	24
2.5.1.6. Nitrojen Oksitler	24
2.5.2. Serbest Radikallerin Kaynakları	24
2.5.3. Serbest Radikaller ile Oluşan Hücresel Hasarlar	25
2.5.3.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri	25
2.5.3.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri	26
2.5.3.3. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri	26
2.5.3.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri	27
2.5.4. Antioksidan Savunma Sistemleri	27
2.5.5. Oksidatif Stres	28

2.5.6. Beyin ve Oksidan Stres	28
2.5.7. Total Antioksidan Durum	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Hasta Seçimi ve Örnek Alınması	31
3.2. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması	32
3.2.1. Total Antioksidan Seviye Ölçümü	32
3.2.2. Total Oksidan Seviye Ölçümü	33
3.2.3. Oksidatif Stres İndeksi Hesaplanması	33
3.2.4. İstatistiki Yöntem	33
4.BULGULAR	34
4.1. Plazma TAS, TOS ve OSİ Düzeyleri	37
4.2. Tümör Dokusu TAS, TOS ve OSİ Düzeyleri	39
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50

III. ÖZET

DÜŞÜK VE YÜKSEK DERECELİ GLİAL TÜMÖRLÜ HASTALARDA TOTAL OKSİDAN VE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTENİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Kadir ÇINAR

Uzmanlık Tezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Mehmet ALPTEKİN

Mart 2010, 60 Sayfa

Bu çalışmada gliyal kitlesi olan hastalarda, hem tümör dokusu hem de plazma ortamındaki oksidatif değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca düşük ve yüksek dereceli gliomalar arasında bu açıdan fark olup olmadığı da araştırılmıştır. Çalışma 16 düşük, 20 yüksek dereceli gliomalı hasta ve 20 sağlıklı gönüllünün oluşturduğu kontrol grubu olmak üzere 56 bireyde yapıldı. Tümör gruplarından ameliyat öncesi kan ve ameliyat sırasında tümör dokusu örnekleri alındı. Kontrol grubundan ise sadece kan örnekleri alındı. Örneklerde Erel'in spektrofotometrik yöntemi ile TAS (total antioksidan seviye), TOS (total oksidan seviye) ve OSİ (oksidatif stres indeksi) ölçüldü. Yapılan ölçümlerde tümör gruplarının plazma TAS ve TOS değerleri kontrol plazmalarına oranla istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0.05$). OSİ değerlerinde ise istatistiksel anlamlı farklılık tesbit edilmedi ($p > 0.05$). Ayrıca yüksek ve düşük dereceli glioma olgularının plazma örneklerinde de TAS, TOS ve OSİ açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Tümör dokusu örneklerinde ise yüksek dereceli gliomaların TAS ve TOS düzeylerinin düşük derecelilere göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.05$) OSİ değerlerinde ise anlamlı farklılık olmadığı bulundu ($p > 0.05$). Gliyal tümörlerde histopatolojik derece arttıkça oksidatif dengenin değişkenlik gösterdiği fakat bu durumun plazmaya yansımadağı gözlenmiştir. Kanda hem oksidatif hem de antioksidatif maddelerin sağlıklı bireylere oranla azaldığı izlenmektedir. Büyük olasılıkla bu tür patolojilerde, oksidan maddeleri azaltmak için çalışan antioksidanların bizzat kendileri de tüketime bağlı olarak azalmaktadır.

Anahtar kelimeler: Gliyal tümör, Oksidatif stres, Toplam antioksidan seviye, Toplam oksidan seviye

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF TOTAL OXIDANT AND TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY IN PATIENTS WITH LOW AND HIGH GRADE GLIOMAS

Dr. Kadir ÇINAR

Residency Thesis, Department of Neurosurgery

Supervisor: Assist. Prof. Mehmet ALPTEKİN

March 2010, 60 Pages

In this study, we aimed to investigate the oxidative - antioxidative balance in both glial tumor tissue and plasma samples. In addition, differences between low and high grade gliomas were investigated from this point of view. The study has been performed totally in 56 individuals. 16 of them were low grade glioma, 20 of them were high grade glioma and 20 healthy individuals were planned as the control group. Blood samples were taken from tumor groups before the operation and tumor tissue samples were taken during the operation, only blood samples were taken from the control group. TAS (total antioxidant level), TOS (total oxidant levels) and OSI (oxidative stress index) were measured in tumor and plasma samples using Erel's spectrophotometric method. The TAS and TOS levels in plasma samples of both groups were statistically lower when compared to healthy individuals ($p < 0.05$). But there was no significant difference in plasma OSI levels among the groups ($p > 0.05$). In addition, there were no significant differences statistically in plasma TAS, TOS and OSI levels among the high and low grade glioma groups. In tumor samples, it is observed that TAS and TOS levels in patients with high grade gliomas were statistically higher than patients with low grade gliomas ($p < 0.05$) however there weren't meaningful differences in OSI levels between the groups ($p > 0.05$). If the histopathological grade of the glial tumors increases, oxidative-antioxidative homeostasis in the tumor tissue shows more variability, but this reflection is not observed in the plasma. It is also observed that both oxidant and antioxidant substances were decreased in blood when compared to healthy individuals. In this type of pathologies, antioxidants is probably decreased because of their own consumption in order to reduce oxidants.

Key words: Glial tumor, Oxidative stress, Total antioxidant status, Total oxidant status

V. KISALTMALAR

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
DDG	: Düşük dereceli glioma
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DNET	: Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
GBM	: Glioblastome multiforme
GRX	: Glutasyon redüktaz
GST	: Glutasyon-S-Transferaz
HOCl	: Hipoklorik Asit
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
MDA	: Malondialdehit
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
MRS	: Magnetik rezonans spektroskopi
MS	: Merkezi sinir sistemi
NO	: Nitrik oksit
O₂⁻	: Süper oksit radikali
OH⁻	: Hidroksil radikali
OSİ	: Oksidatif stres indeks
PET	: Pozitron emisyon tomografi
POX	: Protein oksidasyonunu
ROOH	: Hidroperoksit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
ROÜ	: Reaktif oksijen ürünleri
RT	: Radyoterapi
SOD	: Superoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SPECT	: Single photon emisyon tomografi
TAS	: Total antioksidan seviye
TM	: Transizyonel menenjiom
TOS	: Total oksidan seviye
WHO	: Dünya sağlık örgütü
YDG	: Yüksek dereceli glioma

VI. TABLOLAR

Tablo 1. WHO merkezi sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırması

Tablo 2. Merkezi sinir sistemi tümörlerinin derecelendirilmesi

Tablo 3. Beyin tümörü gelişiminde rol oynadığı düşünülen olası faktörler

Tablo 4. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı

Tablo 5. Glioma ve kontrol grubu yaş dağılımı

Tablo 6. Çalışma gruplarının yaş dağılımı

Tablo 7. Histopatolojik tanılara göre hasta dağılımı

Tablo 8. Olguların yerleşim yerlerine göre dağılımı

Tablo 9. Tüm çalışma gruplarının plazma TAS, TOS ve OSİ değerlerinin Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirilmesi

Tablo 10. DDG ve YDG plazma TAS, TOS ve OSİ değerlerinin Mann-withney U testi ile karşılaştırılması

Tablo 11. Tümör dokusu TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin Mann-withney U testi ile karşılaştırılması

VII. ŞEKİLLER

Şekil 1. Serbest radikallerin hücre içi yapıları etkileri

Şekil 2. Histopatolojik tanılara göre hasta dağılımı

Şekil 3. Yüksek ve düşük dereceli glioma ve kontrol grubu plazma TAS düzeyleri

Şekil 4. Yüksek ve düşük dereceli glioma ve kontrol grubu plazma TOS düzeyleri

Şekil 5. Yüksek ve düşük dereceli glioma ve kontrol grubu plazma OSİ düzeyleri

Şekil 6. Yüksek ve düşük dereceli glial tümör dokusu TAS düzeyleri

Şekil 7. Yüksek ve düşük dereceli glial tümör dokusu TOS düzeyleri

Şekil 8. Yüksek ve düşük dereceli glial tümör dokusu OSİ düzeyleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi sinir sistemini (MSS) oluşturan nöronal, glial, mezenkimal ve bunların sayısız sitoplazmik uzantılarının oluşturduğu karmaşık yapı tümörlerine de yansımakta, tümörlerin histolojik tiplendirmelerinde, sınıflamalarında, tanı ve tedavilerinde güçlükler neden olmaktadır. Glia ya da nöroglia denilen beyindeki destekleyici hücrelerin (astrosit, oligodendrogliosit, ependim ve miks glial hücreler) neoplastik değişiminden genel adı ile gliomalar denilen tümör grubu gelişmektedir. Gliomalar, tüm beyin tümörlerinin %70'ini oluşturmaktadır ve kansere bağlı ölümlerin %2'sinden sorumludur (1,2). Gliomalar düşük ve yüksek dereceli olarak iki temel kısma ayrılır. Yüksek dereceli gliomalar (YDG) hızla büyüyen ve kolaylıkla etraf beyin dokusuna yayılabilen tümörler olmasına karşın düşük dereceli gliomalar (DDG) genellikle lokalize kalıp çok yavaş büyüme özelliği gösterirler. YDG erişkin yaş grubundaki primer beyin tümörlerinin yarısından fazlasını oluşturur. Anaplastik astrositom ve glioblastome multiforme (GBM) erişkin beyin tümörleri içinde en sık görüleni olup en önemli sekel ve ölüm nedenidir. Beyin tümörü tanısı alan her 8 hastadan biri düşük derecelidir (3). Gliomaların etyolojisinde bazı çevresel ve genetik faktörlerin üzerinde durulmakla birlikte etyoloji kesin olarak bilinmemektedir. İnsanlarda ortaya çıkan birçok kanser tipinde olduğu gibi gliomalarda da neoplastik transformasyon multipl genetik değişikliklerin progressif birikimi ile ilişkilidir. Bunlardan en önemlileri tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve onkogenlerin aktivasyonudur (4).

Son yıllarda karsinogenezis ile organizmanın oksidan-antioksidan denge durumu arasında yakın ilişki bulunduğunu, kanserde vücutta oksidan radikallerin ve oksidatif stresin arttığını gösteren çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır (5-8). Deneysel çalışmalar, klinik ve epidemiyolojik bulgular reaktif oksijenin, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına yol açarak kanser etiyolojisinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir (9). Oksidan stres; hücre sel antioksidan savunmanın reaktif oksijen türlerinin seviyesini toksik eşik altında tutmakta yetersiz kalması olarak tanımlanabilir (10).

Oksidatif DNA hasarları da denilen hasarlar mutagenezise, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (11). Oksidatif stres, aşırı reaktif oksijen türlerinin üretimi, antioksidan savunmanın yetersizliği ya da her iki durumun birlikte bulunması ile oluşur (10). Hücreler metabolik süreçlerin bir parçası olarak sürekli reaktif oksijen türleri ve serbest radikaller üretirler. Okside olabilen bir maddenin oksidasyonunu geciktiren ya da önleyebilen maddeler antioksidan olarak tanımlanmaktadır (12). Belirli bir düzeye kadar olan oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir seviyede bulunan doğal endojen antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların gücü bir denge içindedir. Ortamdaki toplam antioksidan seviyenin (TAS) saptanması dengenin işleyişi hakkında bilgi verebilir (13,14).

Oksijen tüketimi yüksek olan beyin ve sinir dokusu bazı özelliklerinden dolayı oksidan strese yatkındır (15). Bu özellikler; 1) Nöron zarlarında bulunan lipidlerin yüksek oranda kolayca okside olabilen çoklu doymamış yağ asidi içermeleri, 2) Beyin metabolizmasının hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturması, 3) Katalaz (CAT)'da daha belirgin olmak üzere antioksidan enzimlerin düşük seviyede bulunması, 4) Bazı nörotransmitterlerin otookside olabilme özellikleridir.

Klinik olarak zaten mümkün olmayan glial tümör derecelendirmesinin halen tüm dünyada tanı için yaygın olarak kullanılan yüksek çözünürlüklü MRG tarafından da güvenli bir biçimde yapılamayacağı ve bu nedenle histolojik bir doğrulamanın gerekli olduğu kabul edilmektedir (16). Düşük dereceli glioma ile uyumlu MRG bulguları olan hastaların yarısının patolojilerinin yüksek dereceli glioma olarak rapor edildiği gözlemlenmiştir (17).

Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu, düşük dereceli ve yüksek dereceli glial tümör gruplarının plazma örnekleri ile gliomalı olguların tümör dokusu örneklerinde TAS, TOS ve OSİ düzeyleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri

Toplumda bir yılda gözlenen tüm kanser vakalarının yaklaşık %1.5-2'sinde tümörler primer veya metastatik olarak beyinde yerleşim göstermektedir (18). Primer beyin tümörleri, diğer sistemlerin kanserleri ile karşılaştırıldığında nadir görülmesine rağmen tümöre bağlı ölümlerin %9'unu oluşturur. Geniş otopsi serilerinde kafa içi ve omurga tümörlerin görülme sıklığı %0.8 ile %2 arasında değişmektedir. Ancak kansere bağlı ölümlerde ilk beş nedenden biridir (2,19). Beyin tümörleri çocukluk çağının en sık görülen solid tümörleridir (20).

2.1.1. Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırması

Merkezi sinir sistemini oluşturan nöronal, glial, mezenkimal hücreler ve bunların sayısız sitoplazmik uzantılarının oluşturduğu karmaşık yapı tümörlerine yansımakta, bu da tümörlerin sınıflandırmalarında, tanı ve tedavilerinde güçlükler neden olmaktadır. Sınıflamanın temelini 1860'da beynin hücrelerarası matriksi olarak nörogliaı tarifleyen Wirchow atmıştır. Yine Wirchow "*glioma*" tarifini de ilk kez yapmıştır. Sınıflamalar Bailey ve Cushing'le (1926) başlamıştır, Kernohen (1949), Ringertz (1950) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sırasıyla 1979, 1993, 2000, 2007 yılındaki sınıflamaları ile devam etmiştir. 1993'deki sınıflama ile derece I-IV arasında tümörler benign'den malign'e doğru sınıflandırılmıştır. MSS tümörlerinin sınıflandırılması onkogenezdaki hücre tipine, nöroglial fibrillerin varlığına veya yokluğuna, büyümesinin makroskopik özelliklerine ve hücresel atipi derecesine göre yapılmaktadır. WHO tarafından 2007 yılındaki histolojik kriterlere dayanılarak yapılan sınıflandırmada, tüm tümörler 7 ana gruba ayrılmıştır (21) (Tablo 1).

Tablo 1. WHO merkezi sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırması

1. Nöroepitelial doku tümörleri		Ganglioglioma	9505/1
Astroitik Tümörler		Anaplastik gangliogliom	9505/3
Pilositik astrositom	9421/1 ¹	Santral nörositom	9506/1
Pilomiksoid astrositom	9425/3*	Ekstraventriküler nörositom	9506/1*
Subependimal dev hücreli astrosito	9384/1	Serebellar liponörositom	9506/1*
Pleomorfik ksantoastroitom	9424/3	Papiller glionöronal tümör	9509/1*
Diffüz astrositom	9400/3	Paragangliom	8680/1
Fibriler astrositom	9420/3	4. ventrikülün glionöral tümörü	9509/1*
Gemistositik astrositom	9411/3	Pineal bölge tümörleri	
Protoplasmik astrositom	9410/3	Pineositoma	9361/1
Anaplastik astrositom	9401/3	Pineoblastoma	9362/3
Glioblastoma	9440/3	İntermediyer farklılık gösteren pineal tm	9362/3
Dev hücreli glioblastom	9441/3	Pineal bölge papiller tümörü	9395/3*
Gliosarkom	9442/3	Embriyonal tümörler	
Gliomatosis serebri	9381/3	Medulloblastom	9470/3
Oligodendrogliyal tümörler		Primitif nöroektodermal tümör	9470/3
Oligodendroglioma	9450/3	Atipik teratoid/rabdoid tümör	9508/3
Anaplastik oligodendrogliom	9451/3	2.Kranial ve paraspinal sinir tümörleri	
Oligoastroitik tümörler		Scwannom	9560/0
Oligoastroitom	9382/3	Nörofibrom	9540/0
Anaplastik oligoastroitom	9382/3	Perinörom	9571/0
Ependimal tümörler		Malign periferel sinir kılıfı tümörleri	9540/3
Subependimoma	9383/1	3.Meninkslerin tümörleri	
Miksopapiller ependimom	9394/1	Meningoepitelial hücre tümörleri	
Ependimoma	9391/3	Mezenkimal tümörler	
Sellüler	9391/3	Primer melanositik lezyonlar	
Papiller	9393/3	Histogenezi bilinmeyen tümörler	
Clear cell	9391/3	4.Lenfoma ve hematopoetik tümörler	
Tanisitik	9391/3	5.Germ hücreli tümörler	
Anaplastik ependimom	9392/3	Germinom	9064/3
Koroid pleksus tümörleri		Embriyonal karsinom	9070/3
Koroid pleksus papillomu	9390/0	Yolk sak tümörü	9071/3
Atipik koroid pleksus papillomu	9390/1*	Koryokarsinom	9100/3
Koroid pleksus karsinomu	9390/3	Teratom	9080/1
Diğer nöroepitelial tümörler		Mikst germ hücre tümörleri	9085/3
Astroblastom	9430/3	6.Sellar bölge tümörleri	
3.ventrikülün kordoid glioması	9444/1	Kraniofarengiom	9350/1
Angiosentrik glioma	9431/1	Granüler hücreli tümör	9582/0
Nörönal ve miks nörönal-gliyal tümörler		Pituisitoma	9432/1*
Serebellum displastik gangliositosması	9493/0	Adenohipofiz onkositosması	8291/0*
Desmoplastik infantil astrositom	9412/1	7.Metastatik tümörler	
Gangliositom	9492/0		

¹Tabloda kullanılan kodlar International of Diseases for Oncology (ICD-0) ve Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED)'in morfolojik kodlarıdır. Davranışı tanımlayan 0; benign tümörleri, 1; düşük veya malign potansiyeli bilinmeyen ya da borderline malignitesi olan tümörleri, 2; in situ lezyonları, 3; malign tümörleri gösterecek şekilde kodlanmıştır.

*İtalikle gösterilen numaralar ICD-0'nun 4. baskısı için önerilen kodlardır. Kullanılan bu kodlar büyük olasılıkla ICD-0'nun bir sonraki baskısında yer alacaklardır. Buna rağmen her an değiştirilebilir.

2.1.2. Merkezi Sinir Sistemi Tümörlerinin Derecelendirilmesi

Dünya Sağlık Örgütü atipi, mitoz, endotelial proliferasyon ve nekroz gibi histopatolojik özelliklerine göre beyin tümörlerini derecelendirmiştir. Tümör bu özelliklerden hiçbirisini taşıyorsa derece 1, birisini (genellikle atipi) taşıyorsa derece 2, ikisini taşıyorsa derece 3, daha fazlasını taşıyorsa derece 4 olarak kabul edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Merkezi sinir sistemi tümörlerinin derecelendirilmesi

	I	II	III	IV
Astroitik tümörler				
Subependimal dev hücreli tümör	x			
Pilositik astrositom	x			
Pilomiksoid astrositom		x		
Diffüz astrositom		x		
Pleomorfik ksantoastroitom		x		
Anaplastik astrositom			x	
Glioblastom				X
Dev hücreli glioblastom				X
Gliosarkom				X
Oligoastroitik tümörler				
Oligoastroitom		x		
Anaplastik oligoastroitom			x	
Ependimal tümörler				
Subependimom	x			
Miksopapiller ependimom	x			
Ependimom		x		
Anaplastik ependimom			x	
Koroid pleksus tümörleri				
Koroid pleksus papillomu	x			
Atipik koroid pleksus papillomu		x		
Koroid pleksus karsinomu			x	
Diğer nöroepitelial tümörler				
Anjiosentrik gliom	x			
3. ventrikül koroid gliomu		x		
Nöronal ve miks nöroglial tümörler				
Gangliositom	x			
Gangliogliom	x			
Anaplastik gangliogliom			x	
Desmoplastik infantil astrositom ve gangliogliom	x			
Disembrioblastik nöroepitelial tümör	x			
Santral nörositom		x		
Ekstraventriküler nörositom		x		
Serebellar liponörositom		x		
Spinal kord paragangliogliomu	x			
Papiller glionöronal tümör	x			
4. ventrikülün glionöral tümörü	x			

2.1.3. Beyin Tümörü Oluşumunu Etkileyen Faktörler

Bazı kalıtsal sendromlar, radyasyon ve bazı immün baskılayıcıların beyin tümörlerinin gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenler beyin tümörlü olguların çok az bir kısmında etkilidir (18). Beyin tümörleri ile ilişkili bazı kalıtsal hastalıklar tüm beyin tümörlerin %1-2'sini oluşturmaktadır (22). Terapotik dozlarda verilen iyonize radyasyonun, beyin tümörü gelişiminde bilinen risk faktörleri arasında yer almasına karşın, tanı amaçlı X-ray ışınlarının beyin tümörleri ile ilişkili olup olmadığına dair çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (23,24). Organ transplantasyonu sonrasında kullanılan immün baskılayıcılara bağlı olarak da beyin tümörü riski artmaktadır (25). Diğer taraftan beyin kanseri gelişimindeki rolü tam olarak kanıtlanmayan ve üzerinde bilimsel çalışmaların devam ettiği olası nedenler ise Tablo 3'de verilmektedir (18).

Tablo 3. Beyin tümörü gelişiminde rol oynadığı düşünülen olası faktörler

Faktör	Etkinlik ve Örnekler
Mobil telefonlar	Radyofrekans dalgalarına maruz kalma
Düşük frekanslı elektromanyetik alan	Evde ve işyerinde maruz kalma
Spesifik enfeksiyonlar	Virüsler, toxoplazma gondii, intrauterin influenza, varicella
Alerji	Atopi
Diyet	Nitrosamine / nitrosamide / nitrit / nitrat /Aspartat
Sigara, pipo kullanımı alkol kullanımı	
Kimyasal ajanlar	Saç boyaları, solventler, pestisit, hava kirliliği
Meslekler	Yapıştırıcı fabrikalarında ve petrol rafinelerinde çalışanlar

2.2. Glial Tümörler

Glia ya da nöroglia denilen beyindeki destekleyici hücrelerin neoplastik değişimi sonucunda genel adı ile gliomalar denilen tümör grubu gelişir. Genelde intraaksiyal yerleşimli, kapsülsüz ve diffüz büyüme gösteren tümörlerdir.

Gliomalar astrosit, oligodendrosit ve ependimal hücre kökenli olabilmesine karşın bazen terim olarak astrositoma ve glioma değişen biçimde birbirini yerine kullanılabilir. Tüm glial tümörler hücresel tiplerine göre 4 gruba ayrılmaktadır.

- 1- Astrositik tümörler
- 2- Oligodendrioglial tümörler
- 3- Ependimal tümörler
- 4- Miks glial tümörler

İlk üç gruptaki glial tümörler, tüm beyin tümörlerinin %70'ini oluşturup kansere bağlı ölümlerin %2'sinden sorumludur (1,2). ABD'de her yıl 39500 civarında insan beyin tümörü tanısı almaktadır ve bu vakaların 17000 tanesi yüksek dereceli glial tümörler olarak rapor edilmektedir (2).

Gliomalar düşük ve yüksek dereceli gliomalar olarak iki temel kısma ayrılır. Yüksek dereceli gliomalar hızla büyüyen ve kolaylıkla çevre beyin dokusuna yayılabilen tümörler olmasına karşın düşük dereceli gliomalar genellikle lokalize kalıp çok yavaş büyüme özelliği gösterirler.

2.2.1. Tanı Metodları

Muayene, ayrıntılı bir hikaye almayı ve fizik muayeneyi kapsamalıdır. Nörolojik muayenede; davranış biçimi, duygusal yapı, entellektüel düşünce gibi mental durumun saptanması, yürüme, denge gibi koordinasyon durumunun tespiti, ağrı, dokunma, vibrasyon gibi duyuşsal algılamaların anlaşılması, kas gücü, kas tonusu, pasif hareketlere karşı kasların direnci gibi motor yanıtı ve kranyal sinirlerin sağlıklı çalışıp çalışmadığının belirlenmesi amaçlanır. Artan kafa içi basıncın önemli bir göstergesi olan papil ödem varlığını göstermek için göz dibi muayenesi yapılır. Görme alanı muayenesi ise optik sinir, optik kiazma, optik traktusu etkileyen veya oksipital lobda lokalize tümörlerde yararlı olur.

Elektroensefalografi; tümöre bağlı ortaya çıkan anormal elektriksel alanları gösteren ve nöbet semptomu olan hastalarda kullanılan bir yöntemdir. Ancak hastada nöbet semptomları ortaya çıkmadıkça tümör lokalizasyonu hakkında bilgi vermez.

Serebral anjiografi; glioblastomalardaki kanlanma şekli gibi tipik vasküler oluşumları gösterir. Radyolojik olarak direkt kafa grafileri, kraniofarenjioma, oligodendrioglioma gibi tümörlerin kalsifikasyonlarını veya posterior klinoid yapının erezyonunu gösterebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), tanı koyma ve tedavi sonrası takiplerde, tedaviye yanıtı ölçmede yaygın olarak kullanılan temel yöntemdir. BT'de kontrast tutan bölgeler, tümör dokusunu yansıtır. BT'de tümöral doku içinde yer alan düşük dansiteli alanlar, kanlanmanın zayıf olduğu alanları belirler.

Bu bölgeler aynı zamanda nekrozu da temsil eder. BT'de görülen tümör çevresindeki düşük dansiteli alanlar ise, tümöre bağlı gelişen ödem gösterir. BT, cerrahi rezeksiyon sonrası kalan tümörün boyutunu belirlemek amacıyla da kullanılmaktadır (26,27).

Fiziksel temeli anatomik yapıdaki elektromanyetik etkileşim yeteneğine dayanan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise; normal anatomik yapıyı ve beyin parankimindeki değişiklikleri daha detaylı gösterir. MRG'nin çok planda görüntü verebilmesi, yumuşak dokuları daha detaylı bilgilendirmesi gibi avantajları tartışılmazdır. Son 20 yıldır, MRG ve BT, intrakraniyal ve spinal lezyonların tanısında standart kullanıma girmiş tekniklerdir (28,29). Manyetik rezonans spektroskopide (MRS); fosfor 31 ve hidrojen ölçümleri yapılarak, gliomanın enerji metabolizmasının haritası çıkarılabilir, hücre zarının lipid metabolizması ve diğer hücre unsurları tanımlanabilir. Çalışmalar; fosfolipid hücre zarı içeriğinde bulunan kolin seviyesinin, kronik radyasyon nekrozunda azaldığını göstermiştir ve kolin seviyesinin tespiti ile, tedaviye cevabın ölçümünün yapılabileceği öne sürülmektedir (30).

SPECT (Single photon emisyon tomography) ve PET (pozitron emisyon tomography); malign büyüme nedeniyle gelişen nekroza bağlı olarak, metabolizması hızlanan alanların farklılaşması sonucunda ortaya çıkan, doku değişkenliğini saptamaya yardımcı olan bir tanı yöntemidir (29). Malign hücrelerin normal dokudan daha fazla glukoz kullandığının bulunması üzerine, 18F-florodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak, PET çalışmaları genişletilmiştir.

FDG-PET 1) biyopsi alanının lokalizasyonunu, 2) tedavi sonrası metabolizma ölçümleriyle tümör nüksünün tespitini ve 3) tümör nüksünü radyasyon nekrozundan ayırt etmeyi olanaklı hale getirmiştir.

2.3. Düşük Dereceli Glial Tümörler

Kafa içi tümörler içinde klinik durumları, radyolojik görünümleri, prognozları ve tedavi seçenekleri ile çok farklı özellikleri olan düşük dereceli gliomalar nöroonkolojinin en tartışmalı tümör gruplarından biridir. WHO sınıflamasına göre nöroepitelial doku kaynaklı tümörler sınıfındadırlar. DDG terimi daha çok diffüz yayılım gösteren tümörler için kullanılmakta olup, oligogangliogliomları, oligoastrositomları, gangliogliom ve disembriyoblastic nöroepitelial tümörleri (DNET) de içerisine almaktadır (4).

WHO evrelemesine göre derece I ve II tümörler olup sıklıkla sınırlı atipi ve/veya endotelial proliferasyon özellikleri taşımalarına karşın yavaş büyürler ve iyi sınırlıdırlar. Juvenil pilositik astrositoma, pleomorfik ksantoastrositoma ve subependimal dev hücreli astrositoma, iyi sınırlı astrositomlar olarak değerlendirilirler. Diffüz astrositer tümörler arasında fibriller, gemistositik ve protoplazmik astrositomlar yer alırlar. Gemistositik tümörler biyolojik davranışları göz önüne alındığında diğerlerine oranla daha kötü prognoza sahiptirler. DDG'lerde belirsizliğini koruyan ve çözüm bekleyen bir çok sorun vardır. Bunlar:

- 1) Tanı konulan olgularda periyodik radyolojik takip, cerrahi rezeksiyon, cerrahiye ek olarak radyoterapi veya yalnızca radyoterapi şeklinde uygulanacak yöntemlerinin tam olarak netleşmemesi (31),
- 2) Radyolojik tanı sonrası patolojik tanının zorunlu olup olmaması,
- 3) Patolojik sınıflanmada ortak bir sistemin kullanılmaması,
- 4) Çalışmaların genelde geriye doğru olması ve farklı parametrelerin incelenmesi,
- 5) Heterojen yapılu bu tümörlerin biyolojik davranışları büyük değişiklikler gösterebildiğinden ve yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen, DDG'lerin doğal seyri ve tedavisi konusunda da ortak bir girişimin olmaması,
- 6) Cerrahi uygulanan olgularda yapılacak rezeksiyonun derecesi biyopsiden agresif tümör rezeksiyonuna kadar değişebilmesi,
- 7) Cerrahi uygulanan olgulara radyoterapinin uygulanıp uygulanmaması,
- 8) Nüks eden olgularda ikinci bir operasyon veya radyoterapinin uygulanıp uygulanmamasıdır.

2.3.1. Sıklık, Yaş ve Cinsiyet

Erişkinlerdeki beyin tümörlerinin yaklaşık %15'ini oluşturan düşük dereceli gliomaların sıklık oranının yaklaşık yıllık 100000'de 0.8 olduğu söylenebilir (16,31). Beyin tümörü tanısı alan her 8 hastadan biri düşük derecelidir (3). Yapılan çeşitli çalışmalarda tanı konulan glial tümörlerin %10-15'ini diffüz astrositomlar, %5-6'sını pilositik astrositomlar, %5-6'sını oligodendriogliomlar, %1'den azını pleomorfik ksantoastrositomlar oluşturmaktadır (32,33). DDG'li olguların yaş ortalaması 35 olup bu daha malign gliomalı olguların yaş ortalamasına kıyasla oldukça düşüktür. Yapılan çalışmalar, bu tür olguların %55 ile %65'ini erkeklerin oluşturduğunu göstermektedir

(16,32). Piloitik astrositomalar ise diğer düşük derecelilere göre çok daha genç bir hasta grubunu oluşturmaktadır (34).

2.3.2. Etiyoloji

Bazı çevresel ve genetik faktörlerin üzerinde durulmakla birlikte DDG etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. İnsanlarda ortaya çıkan birçok kanser tipinde olduğu gibi astrositomlarda da neoplastik değişim, multipl genetik değişikliklerin süregelen birikimi ile ilişkilidir. Bunlardan en önemlileri tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve onkogenlerin aktivasyonudur (4). Genellikle nörofibromatozlu olgulardaki DDG'ler, genel popülasyondaki gliomalara göre daha malign bir tarzda davranır. Tübersklerozlu olguların yaklaşık %5'i, subependimal dev hücreli astrositomaya sahip olabilir.

2.3.3. Lokalizasyon

DDG'ler ağırlıklı olarak beyin konveksitesi içinde görülürler. Frontal lob, en yaygın bulunma yeridir, bunun ardından temporal lob gelir (35). Bu tümörlerin bazal ganglia ve talamusta görüldüğü de olmuştur. Ancak bu tür bir lokalizasyonda prognoz, hemisfer içindeki benzer bir lezyonun prognozundan daha kötüdür (36).

2.3.4. Klinik

Diğer beyin tümörlerinde olduğu gibi düşük dereceli gliomalar da, bazı mekanizmalar yoluyla belirtiler verir:

- 1) Beynin belirli bir bölgesine doğrudan infiltrat olup buradaki nöronlara zarar vererek,
- 2) Çevre nöral yapılar üzerinde lokal baskıda bulunarak,
- 3) Kafa içi basınçta genel bir artışa yol açarak.

Mc Cormack ve arkadaşları, serilerinde DDG tanısı almış olgularda en sık görülen semptomları baş ağrısı (%72), epileptik nöbet (%56), kusma (%31), hafıza değişiklikleri (%31) ve uykuya eğilim (%21) olarak tespit etmişlerdir (37). En sık rastlanan klinik bulgu ise papilödemdir (%59). Gözlenen diğer klinik bulgular fasial parezi (%55) ve motor kayıptır (%41). Özellikle epileptik nöbetler olmak üzere fokal belirtiler düşük dereceli glioma tanısı konulmadan çok uzun zaman önce görülebilir. Nöbet sıklığı, tümörleri motor kortekse yakın olgularda daha sık görülür (16).

Olguların fizik muayenesi yapılırken düşük dereceli astrositomlara bazı genetiksel problemlerin eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Tuberosklerozlu olgularda belirli cilt lezyonları, anjiofibromlar fizik muayene ile tesbit edilebilir.

2.3.5. Radyolojik Tanı

DDG'lerin karakteristik BT bulguları arasında, çevre dokulardan ayırt edilemeyen izohipodens bir kitle ve etrafında belirgin ödem ve kitle etkisi olmaması sayılabilir. Kontrast madde tutulumunun olmaması, kan beyin bariyerinin genellikle bozulmadığına işaret etmektedir.

DDG'lerde kalsifikasyon oranı %10-20 arasındadır ve kalsifikasyonların görüntülenmesinde BT'nin belirgin üstünlüğü vardır (4). BT taramasında kontrast artışı görülen vakalarda tümör nüksü riski, bu tür bir artışın görülmediği vakalara oranla yaklaşık 7 kat daha fazladır (16,37).

BT tarama normal çıksa bile sadece MRG ile düşük derece astrositomaların tespit edilmesi hiç de ender bir durum değildir (38). MRG tetkikinde bu tip tümörler düzgün sınırlı ve homojen bir görüntü verirken T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise hiperintens görülürler.

Ancak MRG'de kontrast tutulumuna bakılarak dereceleme yapılabilmesi mümkün değildir. Genellikle yüksek dereceli gliomalar düşük derecelilerden daha çok kontrast tutmalarına rağmen pilositik astrositomlarda olduğu gibi bazen düşük dereceli gliomalar da yoğun kontrast tutulumuna neden olabilmektedir. Kondziolka ve arkadaşları düşük dereceli glioma ile uyumlu MRG bulguları olan hastaların yarısının patolojilerinin yüksek dereceli olarak tesbit edildiğini gözlemlemişlerdir (17). Ayrıca kontrast tutulumuna bakılarak sınırları tam olarak belirlemek mümkün olmayabilir. DDG'li olgular ilk kez değerlendirilirken ya da tümörün başka bir dereceye dönüşüp dönüşmediği belirlenirken; PET, SPECT ve MRS gibi daha yeni ve ileri tarama yöntemleri de kullanılabilir (16). MRS glial tümörlerin histolojik derecesinin ortaya konmasında tam olarak yeterli olmamaktadır. Kolin uptake'indeki bir artışla, N-asetilaspartat değerlerinin az da olsa azalması veya aynı kalması, radyasyon nekrozundan ziyade tümör rekürrensi lehine bir bulgu olarak iki patolojiyi ayırt etmeye yaramaktadır (39). DDG, hipometabolik bir lezyon olduğu için PET taramasında soğuk nokta olarak görülürken bu tümörler daha malign bir yapıya dönüştüğünde, hipermetabolik hale dönüşecekleri için PET taramasında sıcak nokta olarak gözlenirler

(16). Ancak yüksek maliyet nedeni ile PET tüm merkezlerde yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemi değildir. Sonuç olarak glial tümör tanısında yaygın olarak kullanılan modern yüksek çözünürlüklü MRG'nin tek başına düşük derece astrositomaların teşhisini güvenli bir biçimde yapamayacağı ve bu nedenle histolojik bir doğrulamanın da gerekli olduğu kabul edilmektedir (16).

2.3.6. Teşhis Koyma

Cerrahi rezeksiyon, kesin teşhis sağlayan bir yöntemdir. Histopatolojik tanı için incelenen örnekler, farklı bölgelerin morfolojisini temsil etmesi gerektiğinde, radyolojik çalışmalarda kontrast tutan yerler, dikkatli bir biçimde seçilmeli ve histolojik tetkik için gönderilmelidir.

Kesin tanı, histopatolojik özellikleri ve derecesinin doğrulanması, uygun cerrahi ve destekleyici tedavi ile tamamlanan tedavi süreci olguların yaşam kalitesinde ve prognozlarının belirlenmesinde belirgin bir öneme sahiptir (4).

2.3.7. Tedavi

DDG'ler için optimal tedavi hala tartışmalıdır. Optimal tedavinin oluşturulması için tümörlerin patolojik ve klinik özellikleri, histolojik, biyolojik ve genetik farklılıkları incelenmeli ve proliferatif potansiyelleri değerlendirilmelidir. MRG tetkiklerinde kontrast tutulumu olan ya da olmayan tüm kitlesel lezyonlarda glioma ayırıcı tanıda yer almalıdır. Eğer olgu sadece nöbet şikayeti ile geliyorsa, nörolojik defisiti yoksa ve aynı zamanda MRG'de tümör kontrast tutmuyor ise, PET veya MRS uygulanabilir. Eğer bu tetkikler DDG lehine ise, olgu antikonvülzanlar ile takip edilebilir.

2.3.7.1. Cerrahi

DDG tanısı ile takip edilen hastada; yeni semptomlar ortaya çıkıyor, radyolojik olarak tümör büyüyor veya nöbetler kontrol altına alınamıyorsa erken dönemde cerrahi planlanmalıdır. Cerrahi rezeksiyon; total (%100), totale yakın (%90), subtotal (%51-89), parsiyel (%11-50), biopsi şeklinde sınıflandırılır. Beyin cerrahlarının büyük bir kısmı, tümörün olabildiğince tamamının çıkartılmasını tavsiye ederken (26,40-42), bazı yazarlar, cerrahi müdahalenin olguların hayatta kalış süresine katkıda bulunmadığına inanmaktadırlar (4,43,44).

Nörolojik bulgular veren ve MRG'de kontrast tutan olgularda ise histolojik tanı mutlaka konulmalıdır. Cerrahide temel ilke mümkünse total rezeksiyondur.

Eğer tümör kritik kortikal yapılar komşuluğunda ise cerrah girişim öncesi fonksiyonel MRG düşünülebilir. Erişkin ve kooperasyon kurulabilen olgularda lezyon motor ve konuşma alanları gibi vital alanlarda veya bu alanlara yakın ise genellikle uyanık anestezi altında operasyon iyi bir seçenektir. Olgu çocuk ve uyanık anesteziye uygun değilse fonksiyonel MRG'den elde edilen bilgilere ilaveten anestezi altında somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller ile hassas bölgeler orantaya konulduktan sonra ya çerçevesiz sterotaksi ile ya da henüz yeni kullanıma girmekte olan açık operatif MRG ile tümör üç boyutlu tespit edilerek çıkarılmaya çalışılır. Bu kadar ilerlemiş teknolojiler mevcut değilse cerrahi yapılırken ultrasonografiden yararlanmak mümkündür.

2.3.7.2. Radyoterapi

İyonize edici radyasyonun temel hücresel etkisi, elektronlar ve serbest radikaller ile DNA sarmalına (helix) verilen zarardan oluşmaktadır.

DDG'lerin tedavisinde belki de en tartışmalı konu, destekleyici bir tedavi olarak cerrahi sonrası radyasyon tedavisinin gerekli olup olmadığıdır. Bunun için radyasyon tedavisi alan ve almayan olgu gruplarını karşılaştıran uzun süreli bir çalışma yürütülmesi gerekir. Günümüzde bu tür çalışmalar pek çok merkez tarafından yürütülmesine rağmen radyoterapinin etkinliği konusunda açık bir görüş ortaya konamamıştır. Tedavide radyasyonun tedaviye yardımcı olabileceği görüşü ile beraber (16) cerrahiden hemen sonra uygulanan radyoterapinin nüks süresini uzatmadığı gibi, malign dereceye dönüşüm sıklığını da azaltmadığı ve sonuç olarak olguların hayatta kalış süresine bir katkıda bulunmadığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (45,46).

Son yıllarda konvansiyonel radyoterapide bir çok yenilik meydana gelmiş ve üç boyutlu olarak planlamanın yapıldığı konformal radyoterapi (3D-CRT) ön plana çıkmıştır. Bu yöntem ile hedeflenen alana yüksek doz verilirken normal beyin dokusunun aldığı radyasyon %30 oranında azalmaktadır (47).

Radyoterapinin en çok tartışıldığı konulardan bir tanesi de pediatrik popülasyondaki glial tümörlü olgu gruplarıdır. Çocuklarda radyoterapinin geç sekelleri yaş ile ters orantılı olarak artmakta olduğundan özellikle 3 yaşından küçük çocuklarda radyoterapi verilmesini takiben görülen gelişimsel ve entelektüel kayıplar söz konusu tedaviyi tartışmalı hale getirmektedir (4).

2.3.8. Prognostik Faktörler ve Tedavinin Sonucu

Düşük dereceli gliomalar, heterojen bir grup olduğundan dolayı ortalama yaşam süresini saptamak son derece güçtür. Olguların yaşam süresini tahmin etmek için prognostik faktörlerin hangilerinin önemli olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır. Bunların arasında anlamlı bulunanlar; olgunun yaşı ve rezeksiyonun miktarıdır (16). 1990 öncesinde yapılan bazı çalışmalarda olguların 5 yıllık yaşama oranı yaklaşık %40-50; 10 yıl yaşama oranı ise yaklaşık %20-30 olarak bulunmuştur.

Bununla birlikte BT ve MR ile teşhis edilen olguları kapsayan daha yakın zamanlardaki serilerde ortalama yaşam süresi 7.5 yıl, 5 yıllık yaşam oran %60, 10 yıllık yaşam oran ise %40 olarak bulunmuştur (16). Olguların yaşam süresindeki bu artış, uygulanan tedavilerin etkinliğinden ziyade günümüzde düşük derece astrositoma teşhisinin artık çok daha erken konulabilmesine bağlı olabilir.

Yapılan klinik çalışmalarda olguların prognozlarını etkileyen çeşitli faktörler belirlenmiştir (48). Ortalama yaşam süresini kötü etkileyen faktörler:

- 1) Tümör hacminin 20 cm³'den büyük olması,
- 2) Nörolojik defisit olması
- 3) Karnofsky Performans Skoru'nun %90'ın altında olması,
- 4) Orta hat kaymasının bulunması,
- 5) Nonlobar tümör yerleşimi,
- 6) Kadın popülasyonu için yaş ve
- 7) BT'de kontrast tutulumudur.

2.3.9. Malignite Sıklığı ve Dönüşüm

DDG'lerin daha malign bir forma dönüşmesi, bir çok çalışmanın konusu olmuştur (16). Müller ve ark. patolojik tanısı astrositoma olan 72 olguyu incelemişler ve nüks sırasında bu tümörlerin %14'ünün patolojik açıdan değişmediğini, %55'inin anaplastik astrositomaya; %30'unun da GBM'ye dönüştüğünü gözlemlemişlerdir. İlk patolojik tanı ile 2. operasyon arasındaki ortalama süre 31 ay olarak bulunmuştur. Bu yazarlar, tüm astrositomaların yaklaşık 2/3'ünde (düşük derece ve anaplastik astrositomalar dahil) daha malign bir forma dönüşümün beklenebileceği sonucuna varmışlardır (49). Bu dönüşümdeki tartışma konusu, daha önce düşük derece astrositoma teşhis konulmuş bir olguda uygulanan 2. biyopsi ya da 2. rezeksiyon ile elde edilen anaplastik tanının, ilk alınan örnekteki yetersizlik nedeni ile olup olmadığıdır

(16,50). Başka bir deyişle vakalarda, düşük dereceli astrositomadan daha malign forma dönüşüm gerçekleşirken geri kalan yarısında 2. cerrahi sırasında zaten daha önceden mevcut olan tümörün malign kısmından örnekleme yapılmış olabileceğidir. İkinci biyopsi örneğinde veya otopsi serilerinde anaplastik bölge görülme oranı seriden seriye %13 ile %85 oranında değişmektedir.

Rekürrensler malign dönüşüm nedeniyle olabileceği gibi ilk histopatolojik değerlendirmede gözden kaçan anaplastik bölgeler nedeniyle de olabilir (51). Laws ve arkadaşları (52) kendi serilerindeki olgularının yarısının derecelerini takiplerde aynı bulmuş, buna karşın diğer yarısının derece atladığını tespit etmişlerdir. Firching kendi serisinde derece-1 astrositomun derece yükselme oranının düşük olmasına karşın (%9), derece-2'de bu oranı anlamlı olarak daha yüksek (%62) bulmuştur (53). Yapılan bir çalışmada, daha önce DDG oldukları histolojik olarak kanıtlanmış anaplastik astrositomalı 77 olgudan elde edilen verilerde, malign dönüşüm gösteren DDG'li olgular ile de novo anaplastik astrositomalı olgular arasında ortalama yaşam süresi bakımından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (54).

2.4. Yüksek Dereceli Glial Tümörler

Derece III ve IV glial tümörler yüksek dereceli gliomalar olarak değerlendirilir ve bu grup içinde kök hücrelerden farklılaşarak oluşan astrosit, oligodendroglia ve ependim hücrelerden gelişen tümörler bulunur. Glial tümörlerin derecelendirildiği WHO grade sisteminde ortak patolojik bulgular hipersellularite, pleomorfizm, mitotik figür, endotelial hücre proliferasyonu ve nekrozdur. Bu bulgulardan endotel proliferasyonu ve nekroz yüksek derece için belirleyicidir. Özellikle nekroz varlığı ve pseudopalizat görünümü glioblastomalar için tanısaldır.

2.4.1. Sıklık, Yaş ve Cinsiyet

Bu grup, her yıl yeni teşhis edilen malign primer beyin tümörlerinin yaklaşık %70'ini oluştururlar (21). GBM malign gliomlar içerisinde en sık görülen ve astrositlerden köken aldığı düşünülen hızlı büyüyen bir tümördür. GBM, her yaş grubunda görülebilmeye karşın, 65-74 yaşları arasında görülme sıklığı en yüksek seviyeye ulaşmakta ve erkeklerde daha sık görülmektedir (55,56). Tüm kafa içi tümörlerin %12-15'ini ve astrositik tümörlerin %60-75'ini oluştururlar (57). Görülme sıklığının etnik grup ve coğrafi koşullarda farklılık gösterdiği düşünülmektedir.

2.4.2. Etyoloji

Gliyal tümörlerin gizli karakteristik yapıları onların fenotip çeşitliliklerinden ileri gelmektedir. Moleküler genetik çalışmalar kompleks genotipik profil ortaya çıkarmıştır (58). Epidemiyolojik çalışmalar ailesel kanser hikayesinin olmasının, MSS tümör gelişiminde riski arttırdığını göstermektedir. MSS tümörlü hastaların ortalama %15'inde ailesel malignite hikayesi bulunmaktadır. GBM ve anaplastik astrositomların ailesel kanser sendromları, meme kanseri, yumuşak doku sarkomları ve lösemi ile sıklıkları artmaktadır.

Hücre döngüsündeki özellikle DNA sentezinin olduğu S fazında pek çok genin düzenlediği karmaşık supresyon ve aktivasyon noktası mevcuttur. Malignite gelişim sürecinde tümör baskılayıcı genlerde allel kaybı, onkogenlerde ise amplifikasyon veya aşırı salgılanma olmaktadır. Önce Retinoblastome geni ve p53 sonrasında da bir çok tümör supresör gen (p16, p15, PTEN...) bulunmuştur. Onkogenler, normal işlevi hücre çoğalmasını uyarmak olan protoonkogenlerin mutasyonel varyasyonlarıdır. Bunların başlıcaları Ras, MDM-2, PDGF, CDK-4 tür. Tümör baskılayıcı genler, özellikle DNA sentezi aşamasında mutasyonel DNA ortaya çıktığında apoptozu indükler. Tümör baskılayıcı genlerin fonksiyon kaybı için genin karşılıklı her iki allelin mutasyona uğraması gerekir.

2.4.3. Patoloji

Malign astrositom türü tümörlerin en karakteristik özelliği, sinirsel yapılarla sızma eğilimidir. Tümör dokusu, hiçbir zaman kapsülle sınırlanmaz ve mikroskopik inceleme olmaksızın tümör dokusunun nerede bittiğini ve normal beyin dokusunun nerede başladığını söylemek imkansızdır. Korpus kallozum veya bazal ganglionlar, glioma türü bu infiltrasyon sonucu normal hacminin 2-3 katına kadar şişebilir. Gerçek bir kapsülü olmamasına rağmen glioblastoma; dura, kemik ya da cilt gibi nöral olmayan dokulara seyrek olarak yayılır. Tümörün kendisi, pürüzsüz ve parlak ya da parmakla dokunulduğunda kömürümsü veya odunumsu his veren pürüzlük ve matlıkta olabilir. Tümörü kuşatan beyaz madde, parlak ve ödemlidir (59).

GBM'de erken ve geç dönemde kırmızı ve kahverengi kanama odakları görülebilir. Merkezi nekroz toplam tümör kitlesinin %80'ini oluşturabilir (21). Glioblastomlar komşu beyin dokulara hızlı yayılımı ile bilinirler. En sık görülen özelliği tümörün diğer hemisfere korpus kallosum yoluyla yayılarak, bilateral simetrik lezyon

(kelebek gliomu) görünümü oluşturmaktadır. Yine internal kapsül, forniks, anterior kommissür ve optik radyasyon içerisinde hızlı yayılım görülebilir. Çoğu GBM hızlı bir şekilde de novo olarak ortaya çıkar (primer glioblastom). Sekonder GBM'ler ise, yavaş olarak difüz astrositom (WHO derece II) ya da anaplastik astrositomlardan (WHO derece III) gelişirler. Primer glioblastomlar sekonder glioblastomlardan daha sık gözlenmektedir (60).

2.4.4. Lokalizasyon

YDG'ler genellikle serebral hemisferin derin beyaz cevherinde yerleşiktirler. Tümörlerin çoğu beyin farklı loblarında belirirler ancak; frontal ve oksipital lezyonların çoğu, parietal lobun sınırında ve birden fazla işlevsel bölge üzerindedir. Bu topografik eğilim, tümörlerin cerrahiyle çıkarılma zorluğunu artırmakta ve sık sık tümörü talamus ya da bazal ganglionların yakınına getirmektedir. Tabii ki GBM ve anaplastik astrositom, geniş farklılıkta diğer lokalizasyonlarda da ortaya çıkabilir. Frontal (%31), temporal (%32), frontoparietal (%11), parietal (%10), temporoparietal (%7), oksipital (%5) şeklinde topografik dağılım gösteren malign astrositomlar infratentorial olarak daha nadir görülmektedirler ve bu lokalizasyondaki tümörlerin çoğu özellikle çocuk yaş grubundaki hastalarda beyin sapını da tutmaktadır (60).

2.4.5. Klinik

Klinik çoğunlukla tümörün topografik dağılımına bağlıdır. Hafıza, yargı ve kişilikle ilgili problemler bir ya da her iki frontal lobdaki tümörü işaret ederken, güçsüzlük ve duyu kayıtsızlık da frontoparietal ve talamik bölgede çıkan tümörün özelliklerindedir. Organik mental sendromlu yaşlı hastalar, tümörlerinin korpus kallozumu da içine alması nedeniyle oldukça kötü prognoza sahiptir. Artan kafa içi basınca bağlı belirti ve bulgular doğası itibarıyla genel olup baş ağrısı, bulantı, kusma ve şuur düzeyinde değişikliklerle ortaya çıkar. Genellikle bulgu ve belirtiler sabahları daha belirgindir ve gün içinde hafiflerler. Bu bulgular, genellikle tümörün hacim olarak büyümesiyle ortaya çıkar ve peritümöral ödem alanı beyin dengeleyici mekanizması dışındadır (61). Tümörler frontoparietal bölge ya da temporal lob gibi beyin epileptojenik bölgelerinde ortaya çıkarsa, nöbet görülme olasılığı vardır. Epileptik nöbet, vakaların yaklaşık üçte birinde görülür. Hastalığın klinik hikayesi, tümör daha düşük dereceli bir astrositomdan gelişmemişse genelde 3 aydan daha kısadır (21). Glioblastomalar, hemorajik değişime en sık maruz kalan tümörler arasındadır.

2.4.6. Radyolojik Tanı

MRG ve BT gerek tümörün gerekse önemli anatomik sınırların belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemlerdir. Belirgin kontrast tutulumu sıklıkla yüksek derece düşündürür. Klasik olarak ödem olduğu düşünülen MRG görüntülemeindeki yüksek yoğunluklu bölgenin, değişken tümör bileşenine sahip olduğu gösterilmiştir (39,62). Seri proton MRS, tedavinin değerlendirilmesinde ve radyasyon nekrozu ile rekkürren tümör (artmış kolin düzeyleri) ayırımında kullanılabilir (63,64).

PET, nüks eden tümördeki radyasyon nekrozunu ayırt etmede kullanılabilir (65). Ancak PET'teki görüntü kalitesi ve çözünürlük hem BT hem de MRG'ye göre daha kötü olduğundan, bu teknik malign astrositomaların erken teşhisi için uygun değildir.

2.4.7. Tedavi

YDG hastalarının genellikle ilk tedavileri semptomatiktir. Çünkü henüz tanı patolojik olarak ortaya konmamıştır. Cerrahi hazırlık döneminde steroidler (deksametazon) çevresel ödemi azaltarak semptomları geriletir ve cerrahiye daha güvenli hale getirir. Anti-epileptik tedavi supratentorial tümörlerde peri-operatuar nöbetleri engellemek veya azaltmak için başlanmalıdır. Bununla beraber Amerikan Nöroloji Akademisinin yayınladığı bir kılavuzda, nöbet geçirmemiş beyin tümörü olan hastalarda profilaktik antiepileptik ilaç kullanımı önerilmemektedir (66). Asetaminofen gibi kodein içermeyen hafif analjezikler baş ağrısının kontrolünde kullanılabilir.

2.4.7.1. Cerrahi

Cerrahi tedavideki amaçları; 1) doğru histopatolojik tanıya varmayı sağlayacak yeterli doku örneğinin alınması, 2) tümör kitlesinin sebep olduğu artan kafa içi basıncının azaltılması ve 3) böylece bozulmuş nörolojik işlevlerin geri kazandırılması şeklinde özetlemek mümkündür (38,43). Birçok çalışmada tama yakın rezeksiyon iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (26,38). Rezeksiyon genişliğini girişimi yapan cerrahın görüşüne bağlı subjektiflikten kurtarmak için, cerrahi sonrası nöroradyolojik değerlendirmenin önemi gösterilmiştir (38,67). Stereotaktik biopsi, özellikle nörolojik olarak zarar görmemiş yaşlı hastalardaki derinde ya da kritik lokalizasyonda bulunan ve iyi tanımlanmamış lezyonlar için uygundur. Bu yöntemin en önemli komplikasyonu intraserebral hematomdur.

Nüks nedeniyle yeniden ameliyata alma, her zaman diğer tedavi seçenekleri çerçevesinde kullanılmalıdır. Çünkü cerrahi tek başına, hastaların yaşam süresine sadece 3 aylık bir katkı sağlayabilir. Ayrıca cerrahi, kontrastlı taramalarla görülemeyen ameliyat sahası dışında yerleşmiş tümör hücreleri üzerinde herhangi bir etkiye de sahip değildir (59). Malign astrositom nükslerinin tümör kitlesinin kalıntılarında ya da komşu beyin bölgesi içindeki infiltrate tümör hücrelerinden köken alıp almadığı sorusunun yanıtı henüz verilebilmiş değildir.

2.4.7.2. Radyoterapi

Pek çok geriye dönük çalışma ve kontrollü klinik denemelerle gösterildiği üzere, cerrahi sonrası radyoterapi (RT) hala YDG tedavisinde en etkili yöntemdir. RT'ye bağlı toksisiteyi (radyonekroz) önlemek için RT'nin tümörün belirgin sınırlarına yakın bölgeye kısıtlanarak ve bölünmüş günlük dozlar şeklinde verilmesi şeklindeki uygulamalar, tüm beyni içine alan uygulamalara tercih edilmektedir. Günümüzde tüm beyin ışınlamasının, belirlenmiş sınırlar içinde yapılan bölgesel radyasyon tedavisine göre yaşam süresine olumlu bir katkıda bulunduğunu gösteren hiçbir bulgu yoktur (59).

Malign gliomaların tedavisi cerrahi rezeksiyonu takiben RT'dir. Ancak nüks görülen olgularda ek RT, radyonekroz riski nedeni ile önerilmez. San Francisco California Üniversitesi Tıp Merkezi'nde nüks eden malign gliomalı olgular değişik RT seçenekleri ile tedavi edilmişlerdir. Bu seçenekler: geçici radyoaktif implant kullanımı, geçici radyoaktif implanta ilave hipertermi, kalıcı radyoaktif implantlar, lineer hızlandırılmış radyocerrahi ve gamma bıçağıdır (68). Stereotaktik radyocerrahi gibi son derece gelişmiş yaklaşımlara rağmen, hastaların yaşam kalitesi veya yaşam süresi iyileştirilememiştir (69). Bunun nedenleri; GBM'in infiltratif doğası ve radyoterapi ile kemoterapiye dirençli kanser hücrelerinin varlığına, orijinal tümör içindeki dirençli hücre klonlarının rahat bir biçimde büyüyerek tedaviye duyarlı hücrelerin yerini almasına ya da tedaviye dirençli yeni mutant hücre klonlarının belirmesine bağlı olabilir.

2.4.7.3. Kemoterapi

Glioma kemoterapisinde bir glioma grubu olarak; tüm solid kanserler içinde kemoterapiye en duyarlı tümörlerden biri olan oligodendriogliomlar ayrıcalıklı bir yer tutar. Cairncross ve arkadaşları kromozomlarının 1p ve 19q kollarında kayıp olan

anaplastik oliodendriogliomaların procarbazine, CCNU ve vincristine olumlu yanıt verdiğini ortaya koymuşlardır (70).

Kemoterapi GBM tedavisinde de rol oynamaktadır. Fakat zamanlama değişkendir. Bazı protokollerde tedavinin devamı olarak radyoterapiden sonra uygulanırken, bazılarında ise sadece nüks vakalarda uygulanmaktadır (71). Genellikle ilk seri ilaçlar olarak temazolamid, karmustin veya PCV (procarbazine, CCNU ve vincristine'nin bir kombinasyonu) kullanılmaktadır.

Temazolamid bunlar arasından ilk seçilmesi gereken ilaçtır. İkinci seride karboplatin, VP-16, CPT-11 bulunmaktadır. Bunlar da GBM'lerde etkili olabilmekle beraber ilk seri kadar etkili değildir. Bununla beraber, lokal yavaş salınımlı kemoterapötik ilaçların tümör yatağına konulmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir (72). Bütün bunların yanında biyolojik temelli deneysel tedavi seçenekleri üzerinde halen çalışılmaktadır. Bunlara örnek olarak gen tedavileri, immunoterapiler ve sitotoksik viral terapiler sayılabilir.

2.4.8. Prognoz

Tanı, cerrahi tedavi ve cerrahi tedavilere yardımcı tedavilerdeki elde edilen kayda değer gelişmelere rağmen GBM'li hastalarda ortalama yaşam süresi yaklaşık olarak 1 yıldır ve tekrarlayan vakalarda bu süre 4 aydır (73). Sadece rezeksiyon ile 16 hafta olan ortalama sağkalım tedaviye RT eklenince 50 haftaya çıkmaktadır. Grade III için sadece cerrahi ile ortalama sağkalım 2 yıl, ek olarak RT ve kemoterapi ile ortalama 5 yıl olarak bulunmuştur (74).

Bazı faktörler iyi prognoza işaret edebilir: 45 yaşından genç olmak, iyi işlevsel durum ve tama yakın rezeksiyon gibi (75). Bu klinik faktörlere ek olarak bazı moleküler ve sitogenetik faktörler de prognozu etkileyebilir. Normal P53 değerleri ile beraber EGFR (epidermal growth faktör reseptörü)'nin artmış salınımı, uzamış ortalama yaşam ile ilişkilendirilmiştir (76).

2.4.9. Rekürrens

Rekürrens hastaların %90'ında tümöre komşu 2 cm'lik alan içinde çıkar. Rekürrens durumunda yeniden girişim kararı verirken; cerrahiye hastanın uygunluğu, cerrahi ile eklenen yeni yaşamsal risk, tümörün total cerrahiye uygunluğu göz önüne alınmalıdır. Özellikle Karnofsky performans skoru yüksek hastalar (70 üzeri), genç hastalar (40 yaş altı), iyi derece (derece III) için yeniden cerrahi tercih edilir (77).

2.5. Serbest Radikaller

Atom, pozitif yüklü proton ile yüksüz nötron parçacıklarını içeren çekirdek ve çekirdeğin çevresinde bulunan başka atomlarla kimyasal bağ yapma özelliğine sahip, negatif yüklü elektronlardan oluşur.

Elektronun çekirdek çevresinde bulunduğu enerji düzeylerine yörünge, her bir yörüngenin enerji değerine kuantum düzeyi denir ve bu k, l, m, n, şeklinde gösterilir. Çekirdeğe en yakın düzey olan k düzeyi en düşük enerji değerine sahiptir. Atomun en dış kısmında bulunan elektronlar ise en yüksek enerjili elektronlardır. Atomda en aktif olan ve kimyasal tepkimelerinin çoğunun olduğu yer de bu en dış kısımdır. En dışta bulunan elektronların atomdan uzaklaşması veya yörüngeye bir elektron eklenmesi sonucunda iyonlar oluşur. Atom elektron kaybederse pozitif, kazanırsa negatif yüklü iyon olur. Her bir yörüngede en çok 2 elektron bulunur. Eğer bir yörüngede tek elektron bulunur ise o elektron eşleşmemiş olarak adlandırılır. Bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektronu bağımsız bulundurma yeteneği olan herhangi bir molekül, iyon ya da bileşik serbest radikal olarak adlandırılır (15). Serbest radikaller kimyasal sembollerinin üst tarafına konulan nokta veya çizgiyle gösterilirler. Örneğin süperoksit radikali; O_2^- , hidroksil radikali; OH^- (78). En basit serbest radikal sadece bir eşleşmemiş elektron içermesi nedeni ile hidrojen atomudur. Serbest radikaller şu şekillerde oluşabilirler:

- 1) Radikal olmayan bir molekülden tek bir elektron kaybıyla
- 2) Radikal olmayan bir molekülün tek bir elektron kazanmasıyla
- 3) Kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi (79).

2.5.1. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikali. Oksijen molekülü iki adet eşleşmemiş elektron içermesi nedeniyle serbest radikal tanımının içinde yer almamaktadır. Oksijen molekülünün eşleşmemiş elektronlarından her biri farklı yörüngelerde bulunur ve bunlar birbirleriyle aynı yönde dönerler. Aynı yönde dönüş oksijenin zayıf reaktivitesinin nedenini açıklamaktadır. Dönüş kısıtlaması oksijenin radikal olmayan moleküllerle tepkimeye girmesini yavaşlatır (15). Serbest radikaller ve diğer oksijen türleri aşağıda özetlenmiştir (15,80).

Oksijen merkezli serbest radikaller:Süperoksit radikali (O_2^-)Hidroksil radikali (OH^-)Alkoksil radikali (RO^-)Peroksil radikali (RO_2^-)Hidroperoksil radikali (HO_2^-)**Oksijen merkezli olmayan serbest radikaller:**

Karbon merkezli (Lipid radikalleri)

Sülfür merkezli (Sülfür radikali)

Hidrojen merkezli (Hidrojen radikali)

Demir merkezli (Perferil radikali)

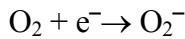
Azot merkezli (Nitrik oksit, Nitrojen dioksit)

Radikal olmayan reaktif oksijen türleri:Ozon (O_3)Hidrojen peroksit (H_2O_2)Hipoklorik asid ($HOCl$)Singlet oksijen (1O_2)Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Bu türler arasında biyolojik olarak en fazla öneme sahip olanları şunlardır:

2.5.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)

Moleküler oksijene tek elektron eklenmesi ile ortaya çıkan serbest radikale süperoksit radikali denir.



Organizmada sürekli olarak büyük miktarlarda süperoksit radikali oluşmaktadır.

Normal metabolizma sırasında sürekli olarak oluşan süperoksit radikalleri organizmada şu reaksiyonlara girebilir (81,82):

Süperoksit dismutaz ile dismutasyona uğrayarak H_2O_2 oluşturabilir. Süperoksit radikalleri ortamdan bir proton alarak perhidroksi radikali (HO_2) oluşturabilir. O_2^- ve H_2O_2 demir iyonu katalizörlüğünde hidroksil radikalini oluşturabilir ve bu tepkime de demir-katalizörlü Haber-Weiss reaksiyonu adını alır. Bu reaksiyonlar metal şelatörü ajanlarla inhibe edilebilir.

Süperoksit radikalleri enzimatik olmayan dismutasyon veya Haber-Weiss reaksiyonu sırasında singlet oksijen (1O_2) yapımına neden olabilir. Singlet oksijen süperoksit toksisitesine aracılık edebilmektedir.

Süperoksit radikali nitrik oksit radikaliyle (NO^\cdot) reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturabilir. Peroksinitrit çok daha reaktif ve sitotoksik bir türdür.

Süperoksit radikalleri, fenoksil radikalleri ile reaksiyona girebilir ve protein yapısında modifikasyona neden olabilir.

2.5.1.2. Hidroksil Radikali (OH^\cdot)

Bilinen en reaktif oksijen radikalidir. Biyolojik hasar yapma potansiyeli çok büyüktür. Hücre içindeki tüm moleküller ile reaksiyona girebilir ve serbest radikal zincir tepkimelerini başlatabilir.

Hidroksil radikali membran yapısında yer alan doymamış yağ asitlerini peroksidasyona uğratarak lipit radikallerinin oluşmasına neden olmaktadır. Hidroksil radikali üç tür reaksiyona katılabilir (15,82).

1. Hidrojen ayrılması: Hidroksil radikali alkollerle reaksiyona girerek hidrojen çıkarma tepkimeleriyle bir karbon radikali ve su açığa çıkarır.
2. Eklenme: Hidroksil radikali, aromatik bileşiklerdeki çift bağlara eklenebilir, örneğin DNA'daki guanin bazına eklenerek hidroksilasyonuna ve DNA zincir kırıklarına neden olur.
3. Elektron transferi: Hidroksil radikali, organik ve inorganik bileşiklerde elektron transferi tepkimelerine neden olur.

2.5.1.3. Hipoklorik Asit ($HOCl$)

Radikal olmadığı halde ROS içinde yer almaktadır. Fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde önemli rol oynarlar. Aktive olan nötrofiller, monositler, makrofajlar ve eozinofiller süperoksit radikallerini üretirler. Radikal üretimi fagositik hücrelerin bakterileri öldürmesinde büyük önem arz etmektedir.

2.5.1.4. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit eşleşmemiş elektron içermediğinden radikal değildir. Oksijenin neden olduğu doku hasarında rol alan metabolitlerinden biridir. Biyolojik olarak önemli bir yükseltgendir. Doğal oksijene iki elektron katılması ve süperoksit radikalinin bir elektron alması ile peroksit iyonu oluşmasıdır. Peroksit iyonu ortamdaki hidrojen iyonları ile birleşerek hidrojen peroksidi oluşturur (83,84).

Biyolojik önemi hidroksil radikali için kaynak oluşturmaktadır. Normalde mitokondri ve peroksizomlarda belirli miktarlarda üretilen hidrojen peroksit hücrelerden katalaz, glutatyon peroksidaz ve diğer bazı peroksidazlar aracılığıyla uzaklaştırılır (83).

2.5.2.5. Singlet Oksijen (1O_2)

Singlet oksijen eşlenmemiş elektronu olmaması nedeniyle bir radikal değildir. Ancak çok reaktif olması ve üretimi sırasında bazı radikal tepkimeleri oluşturmaması nedeniyle serbest radikal sayılmaktadır. Biyolojik moleküllerdeki oksijenin yeniden elektriksel düzenlenmesi ile oluşur. Bu radikalın DNA hasarı oluşturduğu ve mutajenik etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (15).

2.5.1.6. Nitrojen Oksitler

Suda ve organik çözücülerde çözünebilmesi nedeniyle hücre zarlarından kolaylıkla geçebilmektedir. Oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarına girerek çeşitli nitrojen türevleri ve hidroksil radikali oluşturabilir (15,81). Havadaki moleküler oksijenle reaksiyona girerek kendisinden çok daha reaktif kahverengi bir gaz olan nitrojen dioksit (NO_2) oluşturabilir.

Her yerde bulunabilen nitrik oksit pek çok fizyolojik olaya katıldığı, ancak aynı zamanda çok reaktif olmasına bağlı olarak zararlı hale dönerek fizyopatolojik süreçlerin içinde de yer aldığı gösterilmiştir (85). Nitrik oksit biyolojik sıvılarda çeşitli reaksiyonlara girerek nitrit, nitrat ve peroksinitritlerin oluşmasına neden olur. Nitrat oluşması sırasında ara ürün olarak oluşan nitrit radikali ve hidroksil radikali oldukça reaktiftir (85,86). Nitrik oksit stabil son ürünü olan nitrite dönüşmektedir. Vasküler sisteme, bağışıklık sistemine ve glial hücrelere olan fizyolojik etkilerinin dışında nöromodulasyona, nöral transmisyonuna sinaptik plastisite ve nöranal gelişime etkileri bilinmektedir. Örneğin; hipokampus, striatum, hipotalamus gibi beyin bölgelerinde nöronal nitrik oksit sentaz enzimi aktivasyonu ile NMDA reseptörleri tetiklenmektedir (85).

2.5.2. Serbest Radikallerin Kaynakları

Reaktif oksijen türleri fizyopatolojik durumlar gibi normal metabolik fonksiyonlar sırasında da meydana gelmektedir. Organizmada serbest radikal ve reaktif oksijen türlerinin oluşmasına yol açan endojen ve eksojen kaynaklar bulunmaktadır. Endojen kaynaklar şunlardır (15).

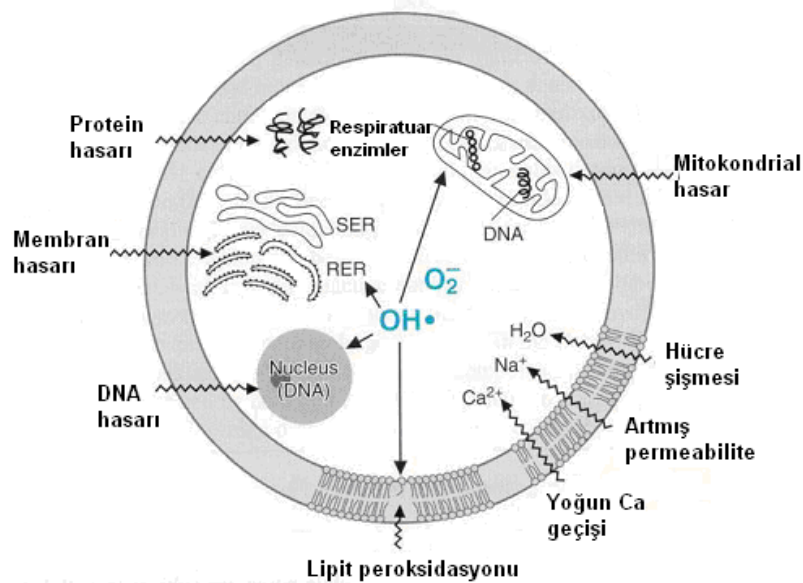
Mitokondrial ve endoplazmik retikulum elektron transport zinciri,
 Ksantin oksidaz sistemi,
 Nötrofil fagositoz sistemi,
 Araşidonik asit metabolizması,

Canlı organizmada serbest radikal oluşturan eksojen kaynaklar şunlardır (15):

İyonizan radyasyon, ultraviyole ışınlar,
 Hepatotoksinler (karbon tetraklorür), ksenobiyotikler, kemoterapötikler (adriamisin)
 Redoks siklusu yapan maddeler (paraquat, nitrofurantoin),
 Hava kirliliği, sigara, marihuana, alkol,
 Aşırı kalsiyum ve demir alımı, çok yanmış gıdaların tüketimi.

2.5.3. Serbest Radikaller ile Oluşan Hücresel Hasarlar

Nükleik asitler, lipitler, proteinler, serbest amino asitler ve karbonhidratlar gibi hücresel bileşinlerle serbest radikaller reaksiyona girerek hücrelerde önemli hasarlar oluşturabilirler (Şekil 1).



Şekil 1. Serbest radikallerin hücre içi yapılara etkileri

2.5.3.1. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikal hasarının esas süreci lipit peroksidasyonu olarak kabul edilmektedir. Lipit peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalin süperoksit anyon

radikali ile hidroksil radikali olduğu kabul edilmektedir. Lipit peroksidasyonu zarın yapısında ve barındırdığı enzimlerde aşağıdaki hasarları oluşturur:

Zarın geçirgenliğini değiştirerek iyon pompalarını ve reseptörlerin bağlanmasını etkileyebilir. Zar lipitlerinin hidrolizi fosfolipaz-A₂'i uyarabilir, bu da reseptör fonksiyonlarını etkiler. Artan zar geçirgenliği nedeniyle kalsiyum homeostazisi değişebilir ve ATPazların kalsiyumu tutması azalabilir (87).

Sonunda plazma membranının bütünlüğünün kaybıyla hücre ölümü ve doku nekrozu gerçekleşebilmektedir. Lipit peroksidasyonu, lipit peroksitlerinin malondialdehit (MDA) ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesiyle sona erer (15). MDA ölçümü lipit peroksidasyonunun göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu bileşiğin miktarının saptanmasında tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren maddelerin (TBARS) ölçümü yapılmaktadır.

2.5.4.2. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Proteinler ve proteinlerin yapıtaşı olan aminoasitler de serbest radikallerin hedeflerindedir. Proteinlerde direk hasar reaktif nitrojen ve oksijen türlerinin etkisi ile ya da ikincil hasar malondialdehit gibi lipit peroksidasyonu son ürünleri ile meydana gelebilmektedir.

Transport proteinleri, reseptörler ve enzimler, oksidan hasarın erken hedefleri olarak özellikle önemlidirler. Proteinlerde meydana gelen hasar ekstraselüler sıvı ve hücre içi arasında temel iyon gradiyentinin sağlanmasını etkileyebilir. Birçok hücre sel sürecin önemli bir uyarıcısı olan Ca⁺² iyonları, hücre içinde çok düşük düzeylerde bulunmaktadır. Ca⁺² -ATP az ve Ca⁺²/Na⁺ deştiştiricisi hücre içi Ca⁺²'u bu fizyolojik sınırlarda tutmayı sağlar. Serbest radikaller ile bu yapılar hasarlandığında Ca⁺² düzeylerindeki artış önemli metabolik olaylara neden olacaktır. Hücre sel iyon dengesindeki değişimler çoğu hücre sel fonksiyonu etkileyen hücre hacminin değişmesine de neden olabilir (88). Proteinlerdeki karbonil grupları oksidatif hasarın göstergesi olarak kabul edilmektedir. Serbest radikal hasarının bir göstergesi olarak protein oksidasyon ürünleri, spektrofotometrik yöntemle doku veya plazma örneklerinde ölçülebilmektedir .

2.5.4.3. Serbest Radikallerin DNA'ya Etkileri

Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer.

Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücrenin işlevini yitirmesine hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür. Çeşitli reaktif oksijen türleri farklı yollardan DNA hasarlarına neden olurlar (89). Örneğin O_2 ve H_2O_2 hiçbir zaman bazlarla reaksiyona girmezken OH^- radikali DNA'daki dört bazdan herhangi birine bağlanarak farklı reaktif ürünlerin oluşmasına yol açmaktadır. Singlet oksijen ise guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (90). 8-OH-guanin çok yaygın meydana gelen bir baz hasar ürünü olduğundan oksidatif DNA hasarlarının ölçülmesinde hasar indeksi olarak ölçülmektedir. Çoğu zaman 8-hidroksideoksiguanozin (8-OH-dGua) nükleoziti şeklinde ölçülmektedir (91).

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutagenezise, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (11).

2.5.4.4. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Serbest radikaller, glukoz ve diğer monosakkaritleri de hasara uğratabilirler. Hidroksil radikallerinin glukozu etki etmesi sonucu peroksit radikalleri oluşmaktadır. Ayrıca glukoz, aldehit grubu içermesi nedeniyle toksik etki yapabilmektedir. Aldehitler reaktif maddelerdir ve proteinler ile DNA'ya bağlanarak enzimatik olmayan glikasyonlara yol açarlar. Glikasyon ürünlerinin serbest radikallerle oksidasyonu sonucu ileri glikasyon son ürünleri oluşur. Glikasyon son ürünleri birikimi doku hasarına neden olur (15).

2.5.5. Antioksidan savunma sistemleri

Okside olabilen bir maddenin oksidasyonunu geciktiren ya da önleyebilen maddeler antioksidan olarak tanımlanmaktadır (12). Belirli bir düzeye kadar olan oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir seviyede bulunan doğal endojen antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir.

Böylece organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli bir düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz kalırsa, oksidan moleküller organizmanın yapı taşları olan protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asit ve yararlı enzimleri hasara uğrattırır.

Antioksidan savunma sistemi aşağıdaki komponentlerden oluşur (15).

1. Serbest radikaller ve diğer reaktif türleri ortadan kaldıran enzimler: Superoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx).
2. Demir ve bakır iyonları gibi prooksidanların etkilerini en aza indiren proteinler: Örneğin; transferrin, haptoglobulin, hemopeksin, metalloprotein, seruloplazmin.
3. Düşük molekül ağırlıklı ajanlar. Örneğin: glutatyon, α -tokoferol. Askorbik asit ve α -tokoferol gibi bazı düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar diyetle alınırlar. Beslenme ve antioksidan savunma arasında özel bir ilişki bulunmaktadır.
4. Biyomolekülleri hasarlanmaya karşı koruyan diğer moleküller: Örneğin; sitokinler (tümör nekroz faktör ve interlökin), demir şelatörleri (desferroksamin, dimetil tioüre, seruloplasmin), ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipurinol), NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar), mannitol, barbitüratlar, flavonoidler.

2.5.6. Oksidatif stres

Sağlıklı aerobik organizmada, reaktif oksijen türlerinin oluşması ile antioksidan sistemlerin buna karşı savunması yaklaşık olarak dengededir. Oksidan stres; hücresel antioksidan savunmanın reaktif oksijen türlerinin seviyesini toksik eşik altına tutmakta yetersiz kalması olarak tanımlanabilir.

Oksidan stres, aşırı ROS üretimi, antioksidan savunmanın yetersizliği ya da her iki durumun birlikte bulunması ile oluşur (10). İnsan vücudunda normal fizyolojik şartlar altında serbest radikaller ve hidrojen peroksit sabit bir hızla üretilir. Serbest radikallerin zararlı etkileri antioksidan savunma sistemleri tarafından azaltılır. Normal hızda üretilen serbest radikallere karşı yeterli etkinlikte antioksidan savunma sistemleri bulunur. Ancak antioksidan savunma sistemlerinin büyük bir yedeği yoktur. Hafif oksidan stres sonrası hasarlı moleküller tanınır, uzaklaştırılır ve yerine yenileri yapılırken şiddetli oksidan streste hücre hasarlanması olur. Sonuç olarak oksidan stresle adaptasyon ya da hücre ölümü gerçekleşebilir (78).

2.5.7. Beyin ve Oksidan Stres

Beyin ve sinir dokusu oksidan strese yatkınlık göstermektedir (15). Bunun başlıca nedenleri şunlardır:

- 1) Nöronal membranlar arasında kalsiyum (Ca^{+2}) trafiğinin hızlı olması: Organizmada ROS oranı artarsa mitokondri hasar görebilir ve kalsiyum açığa çıkarak serbest hale geçer. Kalsiyum oranının artması membran yapısını bozabilir veya

kendisine bağımlı enzimler olan nitrik oksit sentaz ve fosfolipaz A₂ enzimlerinin aktivitelerini arttırır. Sonuç olarak NO radikali oluşumu artar ve hücre hasar görür

2) Oksijen tüketiminin yüksek olması: Diğer dokularda olduğu gibi beyinde de mitokondri O₂⁻ oluşturabilir ve mitokondrial DNA'da yaşla beraber mutasyon ve delesyonlar artabilir

3) Eksitotoksik aminoasitler; glutamat ve aspartatın varlığı: Oksidan stres nöronlardan eksitator aminoasitlerin salıverilmesini artırarak bir kısır döngüye yol açabilir. Diğer bir olasılık da ROS'ların glial hücreler aracılığı ile glutamat geri alınımını azaltması ve glutamin sentaz enzimini inaktive etmesi olabilir.

4) Bazı nörotransmitterler otookside olabilen moleküllerdir. Dopamin, L-DOPA ve noradrenalin O₂ ile reaksiyona girerek O₂⁻, H₂O₂ ve reaktif kinonlar, semikinonlar oluşturabilir.

5) Beyin omurilik sıvısının (BOS) demir bağlama kapasitesinin plazmadan farklı olmaması: BOS'ta total demir ve ferritin değerleri birbirine çok yakındır, dolayısıyla BOS'taki ferritin yaklaşık olarak demir saturasyonuna eşittir. Beyin dokusunun hasarı serbest radikal reaksiyonlarını katalizleyecek şekilde demir iyonları salıverilmesine neden olur.

6) Nöron zarlarında bulunan lipitlerin, yüksek oranda kolayca okside olabilen çoklu doymamış yağ asidi içermesi.

7) Beyin metabolizmasının H₂O₂ oluşturması: Örneğin, dopaminin monoaminooksidaz ile oksidasyonu sırasında H₂O₂ oluşur.

8) Antioksidan enzimlerin düşük seviyede olması: Özellikle CAT çoğu beyin bölgesinde düşük seviyededir

9) Glial hücrelerin bir kısmının mikroglialardan oluşması: Mikroglialar sinir sisteminin makrofajlarıdır ve diğer makrofajlar gibi aktive olduklarında H₂O₂ ve O₂⁻ oluşturabilir, sitokinleri (IL1, IL6, TNF) salgılayabilirler.

2.5.8. Total Antioksidan Durum

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden karışık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı indirgenme ayarını sürdürebilmesinde plazma çok önemlidir. Çünkü plazma, antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınımını ve dağıtımını gerçekleştirir (92).

Total antioksidan duruma en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kaptan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun %85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, GSH, flavinoidler, α -tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır.

Bu sinerjizme örnek olarak, glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan seviyenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir.

Bundan dolayı kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite (TAS) ölçümü yaygınlaşmaktadır (13,92-94).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Örnek Alınması

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (27.11.2008 tarih ve 11-2008/219 karar nolu) etik kurul izni alınarak yapıldı.

Bu çalışmaya Aralık 2008 ile Haziran 2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalına intrakranial kitle tanısı ile cerrahi yapılmak üzere yatırılan, klinik ve radyolojik bulgularla glial tümör tanısı konulan hastalar ve eşzamanlı olarak gönüllü sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların kendilerinden veya yasal velilerinden bilgilendirilmiş onay alındı. Hastalardan cerrahi öncesi 12 saatlik açlığı takiben antekubital venden 5 cc kan alındı. Kanlar herhangi bir katkı maddesi içermeyen silikon kaplı steril vakumlu tüplere konuldu. Kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra tüpler santrifüj cihazında 1600devir/dakika'da 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri eppendorf tüplere konuldu. Total antioksidan seviye (TAS), total oksidant seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) çalışılabilmesi amacıyla plazmalar -80°C 'de depolanarak muhafaza edildi. Aynı hastalardan intraoperatif olarak cerrahi rezeksiyon veya biyopsi spesmenlerinden 0.5-1 cm³ tümör dokusu alındı. Eppendorf tüplere alınan örnekler aynı şekilde -80°C 'de depolanarak muhafaza edildi. Çalışma yapılırken tüm plazma örnekleri oda ısısına getirildi. Tümör dokuları da homojenize edilerek aynı şekilde oda ısısına getirildikten sonra çalışmaya alındı. Çalışma esnasında patoloji raporlarına göre glial tümör tanısı olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar için araştırmaya dahil edilme kriterleri :

- a) Ameliyat öncesi radyolojik ve klinik bulgularla glial tümör olduğu düşünülen hastalar.
- b) Yazılı bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması.
- c) Dışlama kriterlerinin olmaması.

Dışlama kriterleri:

- 1) Sistemik hastalık olması; Hipertansiyon, diyabet, böbrek ve karaciğer bozuklukları, oto-immün hastalıklar vb. (kişisel tıbbi öykü, laboratuvar ve fizik muayene ile).
- 2) Vücudunun başka bir yerinde malignite olması.
- 3) Aktif infeksiyon bulgularının olması (kişisel tıbbi öykü ve fizik muayene ile dışlandı. Şüpheli bulunan durumlar tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serolojik ve mikrobiyolojik testler ile desteklendi).
- 4) Sigara ve alkol kullanımı öyküsü olması.

Kontrol grubunda da sadece dışlama kriterleri olmayan bireylerden 12 saatlik açlık sonrası yasal bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldıktan antekubital venden vakumlu tüplere 5 cc kan alındı. Kanlar aynı şekilde santrifüj edilip -80°C 'de muhafaza edilerek hasta grubu ile beraber çalışıldı.

Biyokimyasal tetkikler Gaziantep Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında, Prestige 24i markalı otoanalizör ile çalışıldı. Kitler (3rd generation total antioxidant status (TAS) assey kit ve total oxidant status (TOS) assey kit), Mega Tıp firmasından (Adres: Bahçelievler Mh. K. İsmail Paşa S. No:10 Şahinbey/Gaziantep) temin edildi.

3.2. Değişkenlerin Ölçümü ve Hesaplanması

3.2.1. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü

TAS ölçüm yöntemi Erel tarafından geliştirilen ve tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (95).

Testin prensibi; ABTS^+ (2,2'-azinobis-3-ethylebenzothiazoline-6-sulfonate), radikalini oluşturduğu mavi-yeşil rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile azalması esasına dayanmaktadır. ABTS , ABTS^+ radikalini oluşturmak üzere bir peroksidaz olan metmiyoglobin (HX-Fe^+) ve H_2O_2 ile inkübe edilir. Oluşan ferrilmiyoglobin ABTS ile ABTS^+ radikalini oluşturmak üzere reaksiyona girer. ABTS^+ radikali kısmen stabil, mavi-yeşil renktedir. İlave edilen numunedeki antioksidanların oranına göre renk oluşumu inhibe olur. Bu renk değişimi 600 nm'lik dalga boyunda ölçülür. TAS hesaplanmasında bir E vitamini analogu olan Trolox standart olarak kullanıldı (96). Birimi mmol trolox Eq/L'dir.

3.2.2. Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü

TOS ölçüm yöntemi Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (97). Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine bileşkesini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (97). Birimi $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$ 'dir.

3.2.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

Total Oksidan Seviyesi (TOS)/Total Antioksidan Seviyesi (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (98). Birim AU'dir.

3.2.4. İstatistikî Yöntem

Windows XP home işletim sisteminde ticari bir program olan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 istatistik programı ile grupların tümü non-parametrik testlerden "Kruskal Wallis Varyans Analiz Testi" kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar ise yine non-parametrik testlerden "Mann-Withey-U" testi ile yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, düşük dereceli glial tümör tanısı alan n=16 ve yüksek dereceli glial tümör tanısı alan n=20 (toplam 36) hasta ile sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu kontrol grubu n=20 olmak üzere toplam 56 kişi alındı.

DDG tanılı hastaların 10'u erkek, 6'sı kadın, YDG tanılı hastaların 12'si erkek, 8'i kadın olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise 11 erkek, 9 kadın belirlendi (Tablo 4). Hasta grupları ve kontrol grubunda anlamlı bir cinsiyet farkı saptanmadı (p=0.897).

Tablo 4. Çalışma Gruplarının Cinsiyet Dağılımı

		Cinsiyet	
		Erkek	Kadın
DDG	(n=16)	10	6 (%37.5)
YDG	(n=20)	12 (%61)	8 (%39)
Kontrol	(n=20)	11 (%55)	9 (%45)
Toplam	56	33	23

Glioma tanılı tüm hastaların yaş ortalaması 38.41 ± 19.57 , kontrol grubu yaş ortalaması 38.15 ± 16.46 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.939) (Tablo 5).

Tablo 5. Glioma ve kontrol grubu yaş dağılımı

	Glial tümör	Kontrol	p değeri
Vaka Sayısı	36	20	
Yaş	38.41 ± 19.57 (8-73)	38.15 ± 16.46 (12-68)	0.939

Tüm gruplar karşılaştırıldığında ise düşük dereceli gliomalı hastaların yaş ortalaması 24.43 ± 13.14 (8-50) yıl, yüksek dereceli gliomaların yaş ortalaması 49.60 ± 16.53 (19-73) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 38.15 ± 16.43 (12-68) yıl idi (Tablo 6).

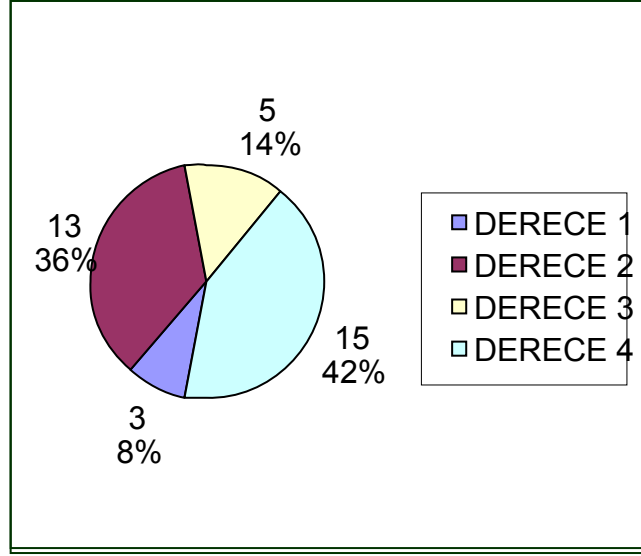
Tablo 6. Çalışma Gruplarının Yaş Dağılımı

	DDG	YDG	Kontrol Grubu
Vaka Sayısı	16	20	20
Yaş	24.43±13.14 (8-50)	49.60± 16.53 (19-73)	38.15±16.43 (12-68)

Hastaların histopatolojik tanılarına bakıldığında; düşük derecelilerde 3 hastanın derece 1, 13 hastanın derece 2 olduğu, yüksek derecelilerde ise 5 hastanın derece 3, 15 hastanın da derece 4 olduğu görüldü (Şekil 2). Ayrıntılı histopatolojik tanımlara göre hasta sayıları Tablo 7’te gösterilmiştir.

Tablo 7. Histopatolojik tanımlara göre hasta dağılımı

Histopatolojik Tanı	Derece	Hasta
Düşük derece		
Pilositik astrositom	I	2
Subependimal dev hücreli tümör	I	1
Pleomorfik ksantostrositom	II	1
Gemistositik astrositom	II	2
Oligodendriogliom	II	3
Astrositom	II	7
Yüksek derece		
Anaplastik astrositom	III	1
Anaplastik ependimom	III	1
Anaplastik oligodendriogliom	III	1
Anaplastik oligoastrositom	III	1
Gemistositik astrositom	III	1
Dev hücreli gbm	IV	2
GBM	IV	13



Şekil 2. Histopatolojik tanılarına göre hasta dağılımı

Olguların yerleşim yerlerine baktığımızda; DDG'nin daha çok frontal lob ve insulada, YDG'nin ise frontal ve temporal lobda yerleşim gösterdiği anlaşılmaktadır. Olguların yerleşim yerlerine göre ayrıntılı dağılımı Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Olguların yerleşim yerlerine göre dağılımı

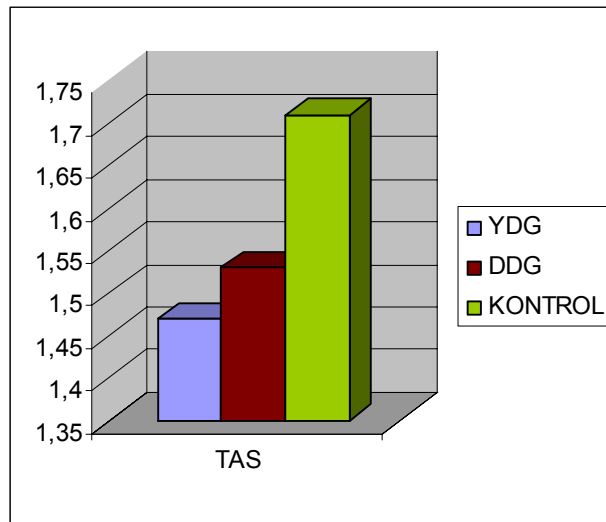
Lokalizasyon	YDG	DDG
Temporal	5	2
Frontal	3	3
İnsula	2	5
Paryetal	3	2
Frontoparyetal	2	1
Frontotemporal	3	
Paryetooksipital	1	
Ventrikül içi		1
Posterior fossa		2
Oksipital	1	
Toplam	20	16

4.1. Plazma TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

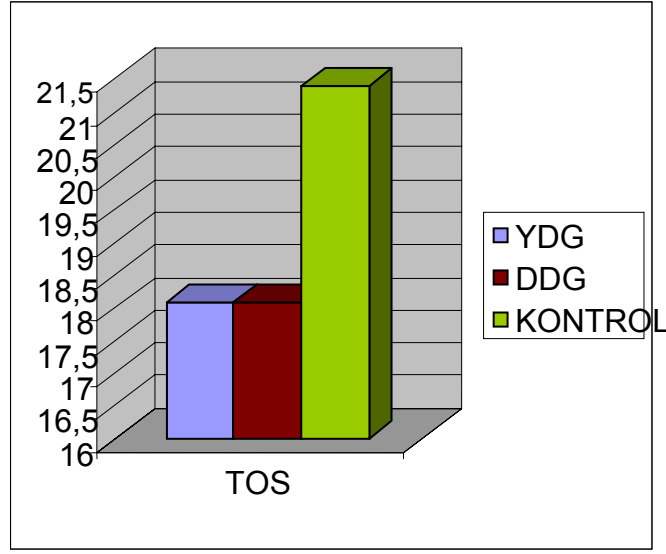
Plazma ortalama TAS düzeylerine bakıldığında kontrol grubunda 1.71 mmol trolox Eqv/L, düşük derecelilerde 1.53 mmol trolox Eqv/L, yüksek derecelilerde 1.47 mmol trolox Eqv/L olarak bulunmuştur. Bu bulgulara göre plazma ortalama TAS düzeyleri DDG ve YDG'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p<0.05$) (Şekil 3). Plazma ortalama TOS düzeylerine bakıldığında kontrol grubunda 21.39 ± 3.38 , düşük derecelilerde 18.08 ± 1.30 ve yüksek derecelilerde 18.09 ± 2.89 bulunmuştur. Bu sonuçlarla plazma TOS düzeyleri DDG ve YDG'de kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 4). OSİ düzeyinde ise anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.752$) (Şekil 5) (Tablo 9).

Tablo 9. Tüm çalışma gruplarının plazma TAS, TOS ve OSİ değerlerinin Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirilmesi (ortalama \pm ss)

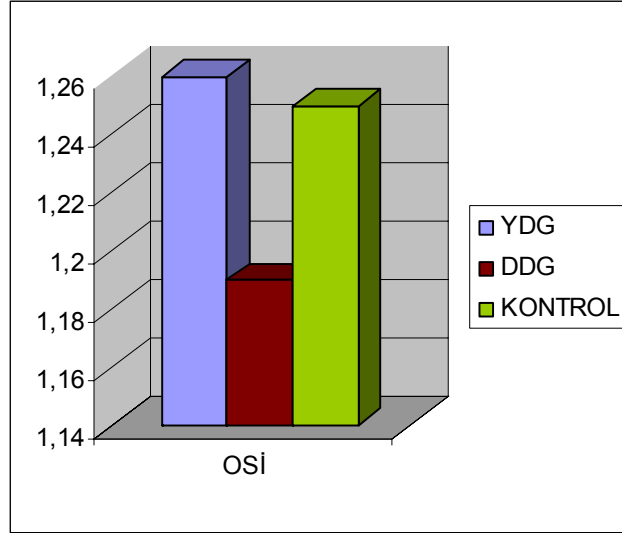
	DDG (n=16)	YDG (n:20)	Kontrol (n:20)	p değeri
TAS (trolox eqv/l)	1.53 \pm 0.15	1.47 \pm 0.25	1.71 \pm 0.18	0.001
TOS (μ mol H ₂ O ₂ eqv/l) L'dir	18.08 \pm 1.30	18.09 \pm 2.89	21.39 \pm 3.38	0.001
OSİ	1.19 \pm 0.12	1.26 \pm 0.29	1.25 \pm 0.19	0.752



Şekil 3. Yüksek ve düşük dereceli glioma ve kontrol grubu plazma TAS düzeyleri



Şekil 4. Yüksek ve düşük dereceli glioma ve kontrol grubu plazma TOS düzeyleri



Şekil 5. Yüksek ve düşük dereceli glioma ve kontrol grubu plazma OSİ düzeyleri

Düşük ve yüksek dereceli tümörler TAS, TOS ve OSİ değerleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldıklarında TAS değerinin düşük derecelilerde, TOS ve OSİ değerlerinin yüksek derecelilerde yüksek olduğu görülmesine rağmen bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 10).

Tablo 10. DDG ve YDG plazma TAS, TOS ve OSİ değerlerinin Mann-withney U testi ile karşılaştırılması (ortalama±ss)

	DDG (n=16)	YDG (n:20)	p değeri
TAS (trolox eqv/l)	1.53±0.15	1.47±0.25	0.34
TOS (µmol H₂O₂ eqv/l) L'dir	18.08±1.30	18.09±2.89	0.67
OSİ	1.19±0.12	1.26±0.29	0.61

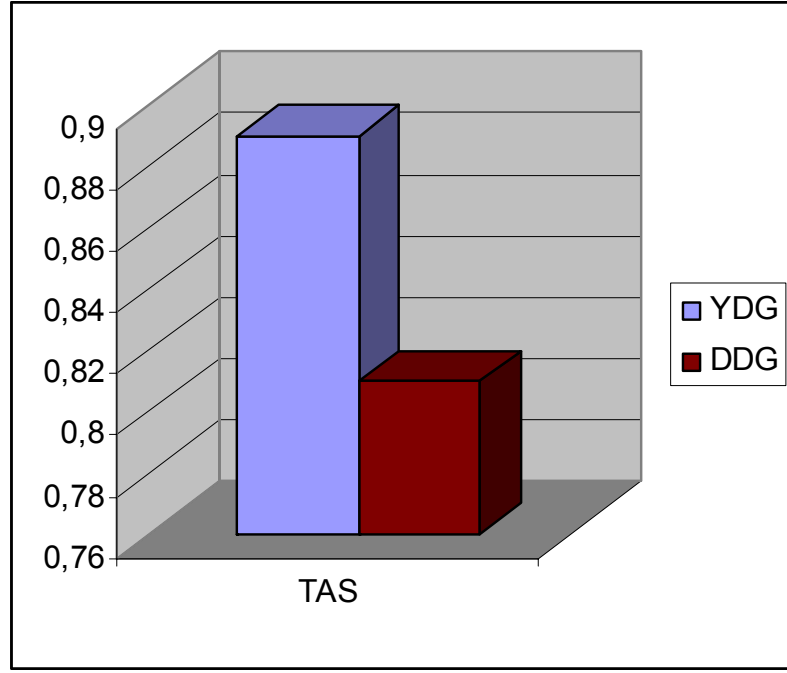
4.2. Tümör Dokusu TAS, TOS ve OSİ Düzeyleri

Düşük dereceli glioma tanıli hastaların 3 tanesinden biyopsi esnasında alınan örneğin az olması nedeni ile çalışma için doku alınamadı. Biyopsiden elde edilen örneğin tamamı histopatolojik tanı amaçlı patoloji laboratuvarına gönderildi.

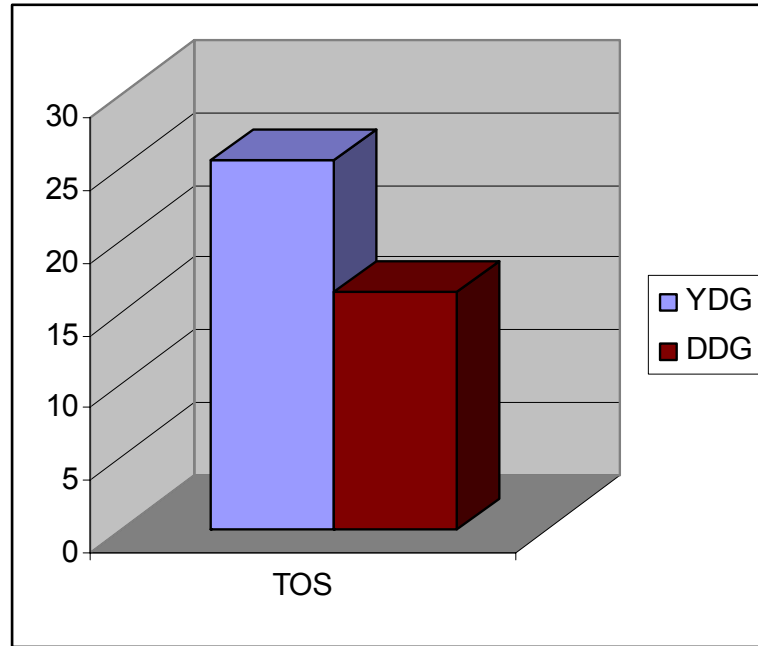
Düşük ve yüksek dereceli glial tümörlü olguların tümör dokusu TAS, TOS ve OSİ düzeyleri karşılaştırıldığında YDG'de TAS ve TOS düzeylerinin DDG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$) (Şekil 6,7). OSİ düzeyleri YDG'de yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.102$) (Şekil 8) (Tablo 11).

Tablo 11. Tümör dokusu TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin Mann-withney U testi ile karşılaştırılması (ortalama±ss)

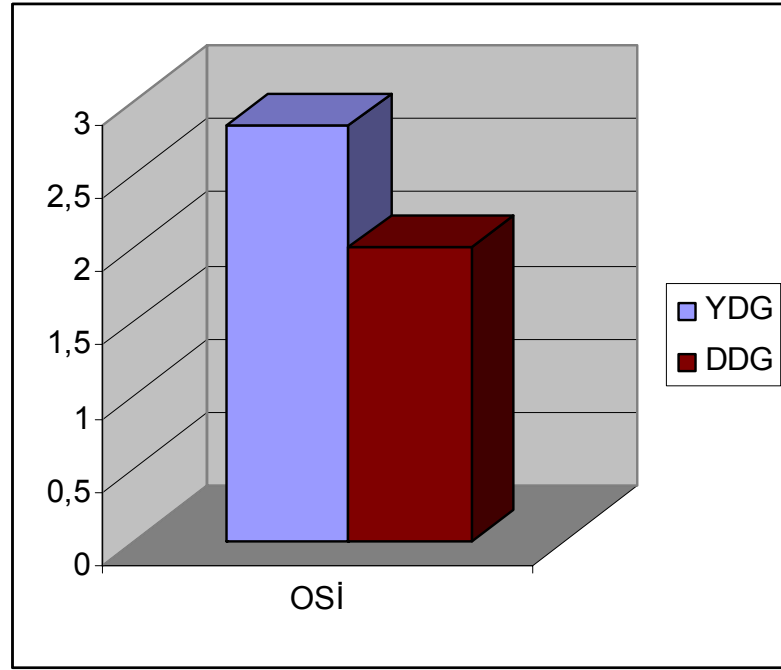
	DDG (n:13)	YDG (n:20)	p değeri
TAS (trolox eqv/l)	0.81±0.08	0.89±0.11	0.032
TOS (µmol H₂O₂ eqv/l) L'dir	16.43±3.44	25.45±12.59	0.029
OSİ	2.01±0.38	2.84±1.29	0.102



Şekil 6. Yüksek ve düşük dereceli glial tümör dokusu TAS düzeyleri



Şekil 7. Yüksek ve düşük dereceli glial tümör dokusu TOS düzeyleri



Şekil 8. Yüksek ve düşük dereceli glial tümör dokusu OSİ düzeyleri

5. TARTIŞMA

Glia ya da nöroglia denilen beyindeki destekleyici hücrelerin neoplastik değişimiyle ortaya çıkan gliomalar genel olarak intraaksiyal yerleşimli, kapsülsüz, diffüz büyüme gösteren tümörlerdir. Gliomalar, tüm beyin tümörlerinin %70'ini oluşturmaktadır ve kansere bağlı ölümlerin %2'sinden sorumludur (1,2). Gliomalar histopatolojik özelliklerine göre düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırılmıştır. Yüksek dereceli gliomalar hızla büyüyen ve kolaylıkla çevre beyin dokusuna yayılabilen tümörler olmasına karşın düşük dereceliler genellikle lokalize kalıp çok yavaş büyüme özelliği gösterirler. Bu tümörler beyinin ve omuriliğin her yerinde ortaya çıkabilir.

Düşük bir oranda ailesel kanser hikayesinin olması dışında glial tümörlerin etyolojisi açık değildir. Bazı çevresel ve genetik faktörlerin üzerinde durulmakla birlikte insanlarda ortaya çıkan birçok kanser tipinde olduğu gibi gliomalarda neoplastik dönüşümün multipl genetik değişikliklerin süregelen birikimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunlardan en önemlileri tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve onkogenlerin aktivasyonudur (4,99).

Birçok klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışma, serbest radikaller, lipid peroksidasyonu ve peroksidasyon ürünleri ile karsinogenezis arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (100-103). Aerobik organizmalarda çeşitli enzimatik ve non-enzimatik biyolojik reaksiyonlarla meydana getirilen oksijen serbest radikalleri, DNA'nın yanı sıra lipid, protein ve karbonhidrat gibi çeşitli makromoleküllerle reaksiyona girer. Fenn ve arkadaşlarının (104) ortaya attığı hipoteze göre oksijenin mutajenik etkileri serbest radikal üretiminin artışından kaynaklanan kromozomal hasara bağlıdır. Serbest radikallerin mutajenik kapasitesinin son derece reaktif ve toksik bir radikal olan hidroksil radikaline bağlı olduğu düşünülmektedir. Artmış serbest oksijen radikalleri oksidatif stres oluşturmakta ve buna bağlı olarak hücresel proliferasyonda çeşitli seviyelerde hasarlar meydana gelmektedir. Bu hasarların tetikleyici ya da kümülatif etkileri ile de kanser gibi çok ciddi hastalıklara zemin oluşmaktadır (12).

Son zamanlardaki çalışmalar oksidatif DNA hasarının önemli etiyolojik faktörlerden birisi olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda oksidasyona ikincil olarak gelişen DNA hasarının bazı kanserlerde ve diğer patolojik durumlarda rolü olduğunu ortaya koymuştur (103,105). Karsinogeneizde, reaktif oksijen ürünlerinin (ROÜ) sebep olduğu DNA mutasyonu anahtar rol oynadığı için DNA hasarı arttıkça kanser riskinin yükseldiği düşünülmektedir. ROÜ'nin kendisi enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmalara rağmen tümör gelişimini etkilemektedir. Bu ROÜ'nun sadece DNA yapısında değişikliğe yol açmayıp aynı zamanda lipitlerin ve glutatyon reduktaz ve glutatyon peroksidaz gibi içinde antioksidan enzimlerin de bulunduğu proteinlerin yapısında değişikliğe yol açmasından kaynaklanmaktadır ve bu etkileri hiç de küçümsenemez (106). Hatta tümör büyüklüğü ile DNA hasarı arasında veya klinik sonuç ile DNA hasarı ve total antioksidan kapasite arasında güçlü bağlar olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (107,108).

Vücuda alınan oksijenin %20'sini tüketen beyin, normal şartlar altında oksidan hasara karşı oldukça duyarlıdır. Bunun nedeni; yüksek miktarlarda çoklu doymamış yağ asidi içermesi ve artmış oksijen tüketim hızına sahip olmasına karşın serbest radikal toksitesine karşı varolan savunma sistemlerinin düşük düzeylerde kalmasıdır (15).

Tüm vücuttaki antioksidan durumu değerlendirmek için total antioksidan kapasite ölçümleri yapılmaktadır. Total antioksidan kapasiteye asıl katkı, plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun %85'inden fazlasını oluşturmaktadır.

Bu çalışmada, histopatolojik olarak düşük dereceli ve yüksek dereceli glioma tanısı alan olgular ile benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu bireylerinin plazmalarında total oksidan düzeyleri, antioksidan düzeyleri ve oksidatif stres indeksleri incelendi ve karşılaştırıldı. Aynı parametreler düşük dereceli ve yüksek dereceli glioma gruplarının tümör dokularında da incelendi. Daha önce literatürde bu şekilde yapılmış bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmadaki hastaların yaş ve cinsiyetlerine bakıldığında; bulgular, glial tümörlerin erkeklerde fazla görüldüğü ve düşük dereceli gliomun yüksek dereceli gliomalara göre daha genç yaşta ortaya çıktığı şeklindeki literatür bilgisi ile uyumludur (16,31,55,56).

Vakalarımızın yerleşim yerlerine bakıldığında düşük dereceli ve yüksek dereceli gliyal tümörlerin her ikisinin de frontal ve temporal lobda daha fazla görüldüğü izlenmiştir. Bu bulgu da literatür bilgisi ile uyumludur (35,59).

Plazma TAS düzeyini ölçen ilk çalışma Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır (109). Onlar kanserli hastalarda plazma ve plevral sıvı TAS düzeyini sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde düşük bulmuşlardır.

Skrzydewska ve arkadaşları (110) plazma TAS düzeyine ilaveten doku TAS düzeyine de bakmışlar ve kolorektal kanserli hastaların kanser dokularında normal dokulara göre düşük TAS düzeyini rapor etmişlerdir.

İnsan astrositom hücre kültüründe oksidan H_2O_2 ve antioksidan N-asetil sisteinin hücre proliferasyonundaki etkisinin test edildiği bir çalışmada hücre sayısı ve DNA sentezindeki değişiklikler değerlendirilmiş ve N-asetil sisteinin tümör hücre proliferasyonunu, DNA sentezini ve H_2O_2 düzeyini inhibe ettiği gösterilmiştir (111).

Glioma, menengioma, akustik nörinom, kraniyofarenjiom gibi farklı tanılardaki beyin tümürlü 102 hastayı içeren çalışmada antioksidan özelliği olan A, E ve C vitamin düzeyleri normal bireylerle karşılaştırılmış ve bu hastalarda A ve E vitaminlerinin normal bireylere göre anlamsız düzeyde azaldığı gösterilmiştir. C vitamini düzeyi ise normal bulunmuştur. Preop ve postop karşılaştırıldığında A vitamini düzeylerinin gliomalı hastalarda postop daha yüksek olduğu C ve E vitamini düzeylerinde önemli farklılık olmadığı bulunmuştur. Sonuç olarak plazma antioksidan vitaminlerin beyin tümörlerinde etkili düzeyde değişmediği ifade edilmiştir (112).

Glioblastomalı 34 hasta ile yapılan vaka-kontrol çalışmada, diagnostik cerrahi öncesi serum askorbik asit, α -tokoferol ve γ -tokoferol düzeylerine bakılmış ve askorbik asit düzeyinin glioblastoma ile ters ilişkili olduğu görülmüştür. Ek olarak askorbik asitin α -tokoferölü etkileyerek glioblastoma riskini azalttığı görülmüştür (113).

Tüzgen ve ark. (114) GBM'li hastalarda oksidatif DNA hasarı ve TAS değerleri incelenmişlerdir. Bu çalışmada 26 GBM hastası ile 15 normal beyin dokusu karşılaştırılmış ve 8-OH-dG (8-hydroxy 2-deoxyguanosine) ile ölçülen DNA hasarı, GBM'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Buna karşın TAS aktivitesi GBM'li hastalarda düşük bulunmuştur. ROÜ ve serbest radikallerin artışına cevaben antioksidan enzimlerin seviyelerinin arttığı oldukça iyi bilinmektedir.

Buna karşın ortamda ROÜ çok yüksek oranda var ise glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimler otokataliz nedeni ile ortamda azalır. Yazar sonuçlara bu bakış açısı ile bakıp DNA hasarının artmasına bu TAS aktivitesinin azalmasının neden olabileceği yorumunda bulunmuştur. ROÜ'nin karsinogenezde önemli bir rolünün olduğuna şüphe edilemez gibi gözükmektedir. Bununla beraber DNA hasarının artmasına rağmen karsinogenezin artmadığı durumlar da olduğu için DNA hasarının kesin rolü tam açıklanamamaktadır (106).

Hanımoglu ve ark. (115), 22 transizyonel menenjiom ve 15 normal beyinde oksidatif DNA hasarını (8-hydroxy 2-deoxyguanosine (8-OH-DG) kullanarak) ve TAS'ı (kolorimetrik) ölçmüşler ve tümörlü hastalarda TAS düzeyini normal beyin dokusuna göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Buna karşılık, oksidatif DNA hasarı tümörlü dokularda normal beyine göre önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Oksidatif DNA hasarı ve TAS arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Louw ve ark. (116) 11 yüksek dereceli, 8 düşük dereceli astrositomada lipit peroksidasyonunu dolayısı ile oksidatif durumu belirlemede kullanılan tiobarbitürik asit düzeylerini ölçmüş ve düşük derecelilerde anlamlı yüksek bulmuşlardır Bu durumun total glutatyon için de aynı olduğunu belirtmişlerdir. Oksidatif stresin düşük derecelilerde yüksek derecelilere oranla yüksek olmasının beklenen bir durum olmadığını ancak bu durumun multifaktöriyel olabileceğini dikkatsiz örneklemenin (nekrotik ve/veya hemorajik doku alınması vs.) bu faktörlerden biri olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca bu durumun yüksek dereceli tümörlerde ölü sellüler aktiviteye de bağlı olabileceği belirtilmiştir.

Çırak ve ark. (117) 30 yüksek dereceli glioma, 30 düşük dereceli glioma ve 28 sağlıklı birey ile 10 tümör dışı (epilepsi nedeniyle lobektomi) nedenden ameliyat edilen hastalarda bir oksidatif belirteç olan MDA (malondialdehyde) düzeylerini inceledikleri çalışmalarında plazma MDA düzeyinin tümör hastalarında epileptik hasta ve kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir. Aynı şekilde tümörlü hastaların dokusunda epilepsi nedeniyle lobektomi yapılan hastalardan daha yüksek MDA düzeyi bulunmuştur. Serum ve doku MDA düzeyleri malign olanlarda düşük derecelilere göre yüksek bulunmuştur.

Tanrıverdi ve ark. (118) glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GRX) düzeylerini ve protein oksidasyonunu (POX), glioblastoma multiforme (GBM) ve transizyonel menenjiom (TM) hastaları ile normal beyin dokularında karşılaştırdıkları çalışmalarında GPx ve GRX düzeylerini GBM ve TM'lerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır. Ayrıca, enzim faaliyetlerinde azalma GBM'de TM göre daha belirgindi. Buna karşılık, POX düzeyleri hem GBM hem de TM'de kontrollere göre daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tesbit edildi. POX düzeylerinde artış GBM'de TM'e göre daha belirgindi.

Popov ve ark. (119) normal beyin dokusunda ve tümörlü beyin dokusunda oksidatif bir belirteç olan malonyldialdehyd (MDA) düzeyi ile antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitelerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; MDA konsantrasyonunun ve SOD aktivitesinin beyin tümör dokusunda anlamlı derecede düşük olduğu, CAT aktivitesinin ise beyin tümör dokusunda kontrollerden daha yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir.

Hücre içi kısa, orta ve uzun zincirli yağ asidi metabolizmasında rol oynayan karnitin ve açıl esterleri, serbest radikal toksisitesine karşı savunma mekanizmalarından birisidir. Karsinogenezisde karnitin-açıl karnitinlerin lipid peroksidasyonu ile arasında bir ilişki olup olmadığını açıklamak için 29 glioblastoma multiforme, 8 yüksek dereceli astrozitoma ve 8 düşük dereceli astrozitomalı hasta üzerinde yapılan çalışmada MDA ve serbest karnitin düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve GBM' de MDA ve C20:4 karnitin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. MDA düzeyleri artarken C20:4 karnitin düzeylerinin de arttığı fakat diğer gruplar arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak sadece MDA-karnitin ilişkisinin ölçümünün anlamlı bir korelasyon yansıtmadığı düşünülmüştür (120). Literatür incelendiğinde glial tümörlü hastalar da dahil olmak üzere birçok kanser grubunda kanda ayrı ayrı olarak bazı antioksidanların veya total antioksidan düzeyinin kontrol gruplarına kıyasla azalmış olduğu gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda da glial tümörlü hastaların plazma TAS düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Literatürde oksidan düzeyi ölçmek için DNA hasarını gösteren 8-OH-DG, lipid peroksidasyonu gösteren tiobarbitürik asit ve MDA düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalar mevcut olup total oksidan düzeyin ölçüldüğü çalışmaya rastlanmamış olduğundan bizim çalışmamız bu alanda ilk çalışma olarak görülebilir.

Birçok çalışmada ölçülen oksidatif belirteçlerin genel olarak kontrol gruplarına göre yüksek olduğu görülmektedir (114,115,117). Çalışmamızda ise kandaki TOS düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olarak ölçülmüştür. Buradan glial tümörlü hastalarda oksidan madde üretiminin arttığı ancak güçlü antioksidan savunma mekanizmaları nedeniyle bu artışın kandaki oksidan düzeye yansımada bertaraf edildiği sonucunu çıkarmak mümkün olabilir. Başka bir ifade ile vücut, mevcut patolojiyi kompanse etmiş ve belki belli bir müddet patolojik duruma bağlı olarak yükselmiş olan oksidatif stres daha sonra bu duruma tepkisel olarak antioksidanlarla baskılanmış veya kontrol altına alınmış olabilir. Dolayısıyla bu tip hastalarda oksidatif stres indeksi yükselmiş olarak tespit edilemeyebilir.

Farklı dereceli glial tümör dokusu örneklerinde TAS ve TOS düzeylerinin ölçülmesi açısından da çalışmamız ilk olma özelliğindedir. Çalışmamızda yüksek dereceli glial tümör dokusu örneklerinde TAS ve TOS düzeyleri düşük derecelilere göre yüksek bulunmuştur. Tümörün derecesi yükseldikçe oksidan düzeyin arttığı veya oksidan düzey arttıkça tümörün daha malign davranış gösterdiği ve bunu kompanse edebilmek için antioksidanların artmış olduğu düşünülebilir.

Örnekleme sırasında nekrotik ve/veya hemorajik doku alınması, yüksek dereceli tümörlerde ölü sellüler aktivite, çalışılan hasta sayıları ve benzeri faktörler göz önüne alındığında literatürde mevcut sınırlı sayıdaki çalışmada niçin değişik sonuçlar ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Bundan dolayı bu konuda daha kesin bilgiler elde edilebilmek için denek sayısı geniş serilerde çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bunlara ilaveten kontrol grubu dokuları olarak normal beyin dokusu temininin etik açıdan çok mümkün olamayacağı açıktır. Bu yüzden tümör örneklerine ilaveten plazma örneklerinde de ölçümler yapılarak sağlıklı kontrol grubu, düşük dereceli gliomalar ve yüksek dereceli gliomalar karşılaştırılmıştır. Plazmada bakılan TAS ve TOS değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu ölçülen parametrelerin oksidatif metabolizmanın genel bir göstergesi olması, hasta sayısı azlığı ve benzeri bazı nedenlerle ilgili olabilir. Ancak tümör dokularında yapılan ölçümlerde derece yükseldikçe TAS ve TOS değerleri de yükselmektedir.

Bu konuda daha kesin bilgilere ulaşabilmek için lokal patolojiyi göstermesi açısından BOS'un bir başka parametre olarak çalışmalara eklenmesi, hayvan deneysel beyin tümörü modelleri oluşturarak daha objektif nicel değerlerin elde edilmesi ve geniş serilerde daha önceden tesbit edilmiş olan sağlıklı insan plazma TAS ve TOS düzeylerinin kontrol grubu olarak alınması uygun olacaktır.

6. SONUÇ

1. Glial tümörlü hastalarda oksidatif metabolizmada değişiklikler olduğu anlaşılmaktadır.
2. Glial tümörlü hasta plazmalarında total antioksidan ve total oksidan düzeyi sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmaktadır.
3. Düşük ve yüksek dereceli glial tümörlü olgularında, plazma TAS ve TOS düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.
4. Tümör dokusu incelemelerinde yüksek dereceli gliomalarda TAS ve TOS düzeyleri düşük dereceli gliomalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.
5. Dokuda görülen farkın kanda tesbit edilememesi TAS ve TOS'un oksidatif dengenin genel bir göstergesi olması nedeniyle yerel değişikliklerin gözden kaçabileceğini yada kan gibi tüm organizmayı dolaşan bir organın TAS ve TOS içeriğinin genel vücut ortalamasını göstereceği gerçeği nedeniyle kandan elde edilen sonuçların tam olarak lokal patolojilerdeki oksidatif olayları yansıtamayabileceğini düşündürmektedir.
6. Bu çalışmanın kendisi öncül bir çalışma niteliğinde olduğu için bazı sınırlamaları mevcuttur (BOS çalışılmaması, normal beyin dokusunun etik olarak alınamaması gibi). Çalışılan hasta sayısının azlığı kesin ifadeler için engel teşkil ettiğinden bulguların daha geniş serilerle teyit edilmesi gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Chosdol K. Molecular pathways of glial tumorigenesis. *Current Science*. 2002;82(6):648-54.
2. CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) 2002-2003 Report on Primary Brain Tumors in the United States. Chicago, Central Brain Tumor Registry of the United States, 2003.
3. Dimitros NC, B Lorenzo, MC Black. Neurosurgical considerations in supratentorial low grade astrocytomas; experience with 175 patients. *Neurosurg Focus*. 1998;4(4):4-8.
4. Van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(5):581-7.
5. G Sandhya D, Hema P. Free radicals antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different types of leukemias. *Clin Chim Acta*. 2000;93:53-62.
6. Huang Y, J Sheu, T Lin. Association Between Oxidative Stress and Changes of Trace Elements in Patients with Breast Cancer. *Clin Biochem*. 1999;32(2):131-136
7. Jaund AF. Role of free radicals in cancer development. *Eur J Cancer*. 1996;32:30-38.
8. Nikiforova NV, Khodyreva LA, Kirpatovskii V. Lipid peroxidation in malignant tumors of Human Kidneys. *Bull Exper Biology Med*. 2001;33:5-11.
9. Schwarz KB, Kew M, Klein A. Increased hepatic oxidative DNA damage in patients with hepatocellular carcinoma. *Digestive Dis Sci*. 2001;46:2173-78.

10. Schulz J, B Lindenau, J Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem.* 2000;267:4904-4911.
11. Totter J. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proc Natl Acad Sci.* 1980;77:1763–1767.
12. Rikans LE, Hornbrook KR. Lipid peroxidation, antioxidant protection and aging. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1362:116-127.
13. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status : critical review and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000;29:1106-1114.
14. Cao G, Alessio HM, Cutler RG. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radic Biol Med.* 1993;14:303-313.
15. Halliwell B, Gutteridge JM. Comments on review of Free Radicals in Biology and Medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. *Free Radic Biol Med.* 1992;12(1):93-5.
16. Morantz RA, Ward-Smith P, Tian C, Schmelzle KH, Mayo MS, Chin TD. Low grade astrocytomas, 2003 chapter 25 Brain Tumors.
17. Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low grade) astrocytoma. *J Neurosurg.* 1993;79:533-536.
18. McKinney PA. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:12-17.
19. Cancer Facts and figures 2002, American Cancer Society, Surveillance Research, Atlanta, 2002.
20. Nilsson A, Ribom D, Eriksson A, Hartman M, Engler H., Langstrom B, et al. Positron emission tomography (11) C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer.* 2001;15:92(6):1541-9.

21. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon 2007.
22. Collins VP. Brain tumors: classification and genes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:2-11.
23. <http://www.braintumor.org>,
24. Hardell L. Case-control study on radiology work, medical x-ray investigations, and use of cellular telephones as risk factors for brain tumors. *Med Gen*. 2000;2(2):2-9.
25. Schiff D. Gliomas arising in organ transplant recipients: an unrecognized complication of transplantation ? *Neurology*. 2001;57(8):1486-8.
26. Devaux BC, O Fallon JR, Kelly PJ. Resection, Biopsy and Survival in Malignant Glial Neoplasms. *J Neurosurg*. 1993;78:767-775.
27. Murovick J, Turowski K, Wilson CB, Hoshino T, Levin V. Computerized Tomography in the Prognosis of Malignant Cerebral Gliomas. *J Neurosurg*. 1986;65:799-806.
28. Levin A, Leibel SA, Gutin PH, De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 5th ED, Philadelphia: JB Lippincot-Raven Publishers. 1997:2022-2083.
29. Karlsson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW. Primary intracranial Neoplasms. Perez CA, Brady LW. *Principles and Practise of Radiation Oncology*. Third ED, Philadelphia: JB Lippincot Company. 1998;32:777-822.
30. Mornex F, Noyel H. Radiation Therapy for Malignant Astrocytomas in Adults. *Radioterapy Oncol*. 1993;27:181-191.
31. B Guthrie. Mergers in health care: can they be done? The lessons from Roanoke and Rockford. *Michael J Health Care*. 1990;10(1):47-52.

32. Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Brat DJ, Wollan PC. Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? *Cancer*. 1999;85:2033-2045.
33. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:479-489.
34. Central Brain Tumor Registry of the United States (2006). <http://www.cbtrus.org>.
35. Krueger H, Conrady P, Zulch J. Special stresses at microscopy work places. *Soz Praventivmed*. 1986;31(4-5):250-1.
36. Franzini A, Leocata F, Cajola L, Servello D, Allegranza A, Broggi G. Low-grade glial tumors in basal ganglia and thalamus: natural history and biological reappraisal. *Neurosurgery*. 1994;35(5):817-20.
37. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults-1977-1988. *Neurosurgery*. 1992;31(4):636-38.
38. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR. A multi variate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, an survival. *J Neurosurgery*. 2001;95:190-198.
39. Fulham F. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR Spectroscopic imagng: clinical relevance. *Radyology*. 1992;185:675-686.
40. Nitta T, Sato K. Prognostic implications of the extent surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer*. 1995;75:2227-2731.
41. Sawaya R. Extent of resection malignant gliomas: a critical summary. *J Neurooncol*. 1999;42:303-305.
42. Winger MJ, McDonalds DR, Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults. *J Neurosurg*. 1989;71:487-493.

43. Nazzaro JM, Neuwelt EA. The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytoma in adults. *J Neurosurg.* 1990;73:331-344.
44. Quligley MR, Marron JC. The relationship between survival and the extent of resection patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery.* 1991;29:385-389.
45. Vertosick FT Jr, Selker RG, Arena VC. Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery.* 1991;28(4):496-501.
46. Knisely JP, Haffty BG, Christopher SR. Early vs. delayed radiotherapy in a small cohort of patients with supratentorial low grade glioma. *J Neurooncol.* 1997;34(1):23-9.
47. Levin VA, Prados MD, Wara VM. Radiation therapy and bromodeoxyuridine chemotherapy followed by procarbazine, lomustine, and vincristine for the treatment of anaplastic gliomas. *Int Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:75-83.
48. Kreth FW, Faist M, Grau S, Ostertag CB. Interstitial ¹²⁵I radiosurgery of supratentorial de novo WHO Grade 2 astrocytoma and oligoastrocytoma in adults: long-term results and prognostic factors. *Cancer.* 2006;106(6):1372-81.
49. Muller W, Afra D, Schroder R. Supratentorial recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. *Acta Neurochir (Wien).* 1977;37(1-2):75-91.
50. Davide schiffer, paola cavalla, adriano chio et all Proliferative activity and prognosis of low-grade astrocytomas. 1997;34:31-35.
51. Garcia DM, Fulling KH, Marks JE. The value of radiation therapy in adution to surgery for astrocytoma of the adult cerebrum. *Cancer.* 1985;55:919-927.
52. Laws, Borgelt BB, Gelber RD, Larson M, Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer.* 1981;48(8):1749-53.

53. Firsching R, Tieben R, Schroder R, Stutzer R. Long-term prognosis of low grade astrocytoma. *Zentralbl Neurochir.* 1994;55(1):10-5.
54. Dropcho EJ, Soong SJ. The prognostic impact of prior low grade histology in patients with anaplastic gliomas: a case-control study. *Neurology.* 1996;47(3):684-90.
55. CBTRUS 2008 statistical report: primary brain tumors in the United States, 1998-2002. Central Brain Tumor Registry of the United States, 2000-2004.
56. Berger SB, Prados DP. Textbook of neuro-oncology. 2005, pp:143-148.
57. Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P. Tumours of the nervous system. Oxford University Press: London, 2002.
58. Houillier C. Prognostic impact of molecular markers in a series of 220 primary glioblastomas. *Cancer.* 2006;106(10):2218-23.
59. Salcman M. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. In: Kaye AH, Laws ER (eds). *Brain Tumors.* Churchill Livingstone. Toronto. 2001;26:493-523.
60. Hilton DA. Genetic markers in the assessment of intrinsic brain tumours. *Current Diagnostic pathology.* 2004;10:83-92.
61. Salcman M. The unconscious patient. In: Salcman M (ed.) *Neurologic Emergencies, Recognition and Management,* 2nd edn. New York: Raven Pres. 1990;25:17-38.
62. Burger PC, Heinz ER, Shibata T. Tomographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 1988;68:698-704.
63. Asakura A, Hirakawa W. Proton magnetic resonance spectroscopy for the evaluation of treatment of brain tumors. *Crit Rev Neurosurgery.* 1996;6:20-5.
64. Wald L, Nelson SJ, Day MR. serial magnetic resonance spectroscopy imaging of glioblastoma multiforme after brachytherapy. *J Neurosurgery.* 1997;87:525-34.

65. Ishikawa M, Kikuchi H, Miyatake S. Glucose consumption in recurrent gliomas. *Neurosurgery*. 1993;33:28-33.
66. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54:1886-93.
67. Albert FK, Forsting M, Sartor K. Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery*. 1994;34:45-61.
68. Larson DA, Prados M, Lamborn KR. Phase II study of central dose gamma knife radiosurgery and marimastat in patients with recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1397-403.
69. Souhami L. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60:853-60.
70. Cairncross JG. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Ins*. 1998;90:1473-1479.
71. Butowski NA, Sneed PK, Chang SM. Diagnosis and treatment of recurrent high grade astrocytoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:1273-80.
72. Brem H, Piantadosi S, Burger PC. Placebo controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery biodegradable polymers of chemotherapy for gliomas. *Lancet*. 1995;345:1008-1012.
73. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med*. 2008;359:492-507.

74. Santiago P, Sibergeld DL. Malignant Gliomas. Anaplastic astrocytoma, glioblastoma Multiforme, Gliosarcoma, Malign oligodendroglioma: Winn HR (ed) Youmans Neurological surgery, Philadelphia:WB Saunders, 2004, pp:970-980.
75. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006;9:157-73.
76. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T. Genetic pathways to glioblastoma: a population based study. *Cancer Res*. 2004;64:6892-6899.
77. Harsh Gr. Management of recurrent gliomas and meningiomas. Kaye AH, Laws ER (ed) *Brain Tumors 2*. baskı,harcourt publishers Limited. 2001, pp:447-466.
78. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection, *Chem Biol Interact*. 1994;91:133-140.
79. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*. 199;91:14-22.
80. Tamer L, Polat G. Serbest radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2000;1:52-58.
81. Winterbourn CC, Kettle AJ. Radical-radical reactions of superoxide: a potential route to toxicity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;305:729-736.
82. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts, *Arch Biochem Biophys*. 1986;246:501-514.
83. Schoneich C. Reactive oxygen species and biological aging: a mechanistic approach. *Exp Gerontol*. 1999;34:19-34.
84. Sohal RS. Mitochondria generate superoxide anion radicals and hydrogen peroxide. *FASEB J*. 1997;11:1269-1270.
85. Guix FX, Uribealgo I, Coma M. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol*. 2005;76:126-152.

86. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996;271:1424-1437.
87. Van DV, Bast A. Effect of oxidative stress on receptors and signal transmission, *Chem Biol Interact.* 1992;85:95-116.
88. Haussinger D. The role of cellular hydration in the regulation of cell function, *Biochem J.* 1996;313(3):697-710.
89. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *J Free Radical Res.* 1992;16:143-48.
90. Horwood E, Epe B. DNA and free radicals. *J Chichester.* 1993;22:41-65.
91. Dizdaroglu M. Oxidative damage to DNA in mammalian chromatin. *J Mutat Res.* 1992;275:331-342.
92. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med.* 1999;27(11):1173-81.
93. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J Clinical Biochem.* 2004;37:112-119.
94. Yao KJ, Reddy R, McElhinny GL. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 1998;32:1-8.
95. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37:112-9.
96. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004;37:277-85.
97. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38:1103-11.
98. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100:61-4.

99. Classification and pathogenesis of brain tumors. Kaye AH, Laws ER (ed) Brain Tumors 2. baskı, harcourt publishers Limited, 2001, pp:29-49.
100. Akkuş I. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza yayınları Konya, 1995;12:75-87.
101. Jaund AF. Role of free radicals in cancer development. Eur J Cancer. 1996;32:30-38.
102. Takabe W, Niki E, Vehida K. Oxidative stress promote the development of transformation: involvement of a potent mutagenic lipid peroxidation product, acrolein carcinogenesis. Eur J Cancer. 2001;22:935-946.
103. Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S. Lipid peroxidation free radical production and antioxidant status in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2000;59:163-170.
104. Fenn WO, Gerschman R, Gilbert DC. Mutagenic effects of high oxygen tension on. Proc Natl Acad Sci. 1997;43:1027-1032.
105. Gonenc A, Erten D, Aslan S, Akıncı M, Simsek B, Torun M. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of malignant breast tumor and benign breast disease. Cell Biol Int. 2006;30:376-380.
106. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. Mutat Res. 2004;567:1-61.
107. Schwarz KB, Kew M, Klein A. Increased hepatic oxidative DNA damage in patients with hepatocellular carcinoma. Digestive Dis Sci. 2001;46:2173-2178.
108. Nordberg J, Amer ESJ. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Res Commun. 2001;31:1287-1312.
109. Liu X, Zhao JS, Zheng R. DNA damage of tumor-associated lymphocytes and total antioxidant capacity in cancerous patients. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2003, pp:55-69.

110. Skrzydewska E, Stankiewicz A, Michalac K. Antioxidant status and proteolytic-antiproteolytic balance in colorectal cancer. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2001;39(2):98-99.
111. Poonam Arora-Kuruganti, Pamela A, Robert D. Proliferation of Cultured Human Astrocytoma Cells in Response to an Oxidant and Antioxidant. *J Neuro-Oncology*. 1999;44:213–221.
112. Roa GM. Plasma antioxidant vitamin in brain tumors *Neurol India*. 2003;51(2):220-2.
113. Judith AS, David GC. Oxidant stress and glioblastoma multiforme risk: serum antioxidants, γ -glutamyl transpeptidase and ferritin. *Cancer*. 2000;38(1):40–49.
114. Tuzgen S. Relationship between DNA damage and total antioxidant capacity in patients with glioblastoma multiforme. *Clin Oncol*. 2007;19(3):177-81.
115. Hanimoğlu H. Relationship between DNA damage and total antioxidant capacity in patients with transitional meningioma *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(7):561-6.
116. Louw DF. Evidence for a high free radical state in low-grade astrocytomas. *Neurosurgery*. 1997;41(5):1146-1151.
117. Cirak B, Inci S, Palaoglu S, Bertan V. Lipid peroxidation in cerebral tumors. *Clin Chim Acta*. 2003;338(1-2):173-79.
118. Tanrıverdi T. Glutathione peroxidase, glutathione reductase and protein oxidation in patients with glioblastoma multiforme and transitional meningioma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(9):627-33.
119. Popov B. Lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase activities in brain tumor tissues. *Arch Physiol Biochem*. 2003;111(5):455-9.
120. Bayraktar N. The Relationship between Carnitine Levels and Lipid Peroxidation in Glial Brain Tumors. *Turk J Med Sci*. 2008;38(4):293-299.