



T.C.

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ERİŞKİN DİFFÜZ İNFİLTRATİF GLİOMLARDA REKÜRRENS
PATERNLERİNİN ANATOMİK İNCELEMESİ**

Dr. ALİ YAYLA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Koray ÖZDUMAN

İSTANBUL-2025

Beyan

Bu çalışmanın kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

06.05.2025

Ali Yayla

İÇİNDEKİLER

1.	Özet	5
2.	Giriş	9
3.	Background-Tarihçe	12
4.	Gereç ve Yöntem	17
5.	Bulgular	22
6.	Tartışma	42
7.	Sonuç	60
8.	Kaynakça	61
9.	Hasta Verileri	70

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ATRX: (Alfa-Talasemi/mental Retardasyon sendromu X-bağılantılı)

DAN: Dorsal Attention Network

DGG: Düşük Gradeli Glial

DMN: Default Mode Network

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization

FPCN: Frontoparietal Control Network

fMR: Fonksiyonel Manyetik Rezonans

GWAS: Genome-Wide Association Studies

HOH: High-Order (Heteromodel) association alan

IDH: Isocitrate Dehydrogenase

IQR: Interquartile Range

IP: Idiotypic (Primary) alan

LIM: Limbic alan

LN: Limbic Network

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MSU: Modality-Specific (Unimodal) alan

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NGS: Next-Generation Sequencing

NMF: Non-negative Matrix Factorization

PCR: Polymerase Chain Reaction

PL; Paralimbik alan

PCA: Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis)

RSN: Resting-State Network

SMN: Somatomotor Network

SNP: Single Nucleotid Polymorphism

TERT: Telomerase Reverse Transcriptase

VAN: Ventral Attention Network

VN: Visual Network

WHO: World Health Organization

YGG: Yüksek Gradeli Glia

1.ÖZET

Giriş: Beynin kendi dokularından kaynaklanan (primer) tümörler olan glial tümörlerin kaynaklandığı beyin bölgeleri anatomik olarak incelendiğinde bazı bölgelere yatkınlık gösterdiği görülmektedir. Ayrıca, glial tümörlerin yayılım rotalarının rastlantısal olmadığı, 1930’lardan bu yana yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Bu teori Dünya genelinde kabul görmesine rağmen hala formüle edilememiştir. Bu çalışmanın hipotezi belirli yayılım rotaları izleyen IDH-mutant glial tümörlerin yayılım ve rekürrens paternlerini ortaya koymaktır.

Materyal ve Metot: “IDH-mutant, glial tümör” tanısı ile opere edilen 388 hasta, belirlenen kriterlere göre retrospektif olarak analiz edildi. Klinik parametreler (yaş, cinsiyet, grade ve toplam sağkalım) tutulan beyin bölgeleri ile korele edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 388 hastanın 253’ü astrositom, 135’i ise oligodendrogliom tanısı almıştı. Literatüre uygun yaş ve cinsiyet verileri elde edildi. Harvard-Oxford beyin parselizasyon atlası, M. Mesulam fonksiyonel ağ yolakları ve resting-state fMRI fonksiyonel alanları dikkate alınarak yapılan analizler istatistiksel olarak değerlendirildi. Yapılan değerlendirme ve analizler sonrasında her bir tümör grubunda belirgin bağlantısallıkları olan yayılım paternleri ve rekürrens ile ilişkileri tanımlandı.

Tartışma: Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetik alanlarında kaydedilen ilerlemeler sayesinde, IDH-mutant gliomaların altında yatan genetik değişiklikler ayrıntılı bir şekilde ortaya konulmaktadır. İzositrat dehidrojenaz (IDH) mutasyonları, ATRX kaybı, 1p/19q kodelesyonu ve telomeraz ters transkriptaz (TERT) promotöründeki mutasyonlar gibi tekrarlayan genetik değişimlerin tanımlanması, bu tümörlerin farklı moleküler alt tiplere ayrılmasını mümkün kılmıştır. Kliniğimizde yapılan çalışmalar, farklı moleküler-genetik alt tiplerin kendine özgü klinik, demografik ve prognostik özellikler sergilediğini ve belirli anatomik bölgelerden daha yüksek oranlarda kaynaklandığını göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü de bu bilimsel veriler ışığında, 2021 yılında yayımlanan Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırması’nda (DSÖ(WHO), 2021) söz konusu alt gruplara resmi olarak yer vermiştir.

Sonuç: "IDH-mutant gliomların anatomik yerleşim ve yayılmalarının rastlantısal bir dağılım göstermediği, aksine organize halde, paternler doğrultusunda yayıldığı ve bu yayılım paternlerinin rekürrens ile doğrudan ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *IDH-mutant, astrositom, oligodendrogliom, patern, sağkalım, nüks*

1.1 Abstract

Introduction: A predilection for certain areas is observed when the brain regions from which primary glial tumors originate are anatomically examined. It has been known since the 1930s that the origin sites and spread patterns of these tumors are not random. Despite global recognition of this fact, few new studies have been conducted. The hypothesis of this study is to identify the spread patterns of IDH-mutant glial tumors that follow specific dissemination routes and the relation with recurrence.

Materials and Methods: A retrospective analysis was performed on 388 patients who underwent surgery with a diagnosis of "IDH-mutant glial tumor" according to predefined criteria. Clinical parameters (age, sex, grade, and overall survival) were correlated with the affected brain regions.

Results: Of the 388 patients included in the study, 253 were diagnosed with astrocytoma and 135 with oligodendroglioma. Age and sex distributions were consistent with the literature. Analyses based on the Harvard-Oxford brain parcellation atlas, M. Mesulam's functional network pathways, and resting-state fMRI functional areas were statistically evaluated. Distinct spread patterns of IDH-mutant tumors were identified — four in astrocytomas and four in oligodendrogliomas.

Discussion: With the advances in molecular biology and genetics in recent years, the underlying genetic alterations of IDH-mutant gliomas have been extensively characterized. The identification of recurrent genetic alterations such as isocitrate dehydrogenase (IDH) mutations, ATRX loss, 1p/19q codeletion, and telomerase reverse transcriptase (TERT) promoter mutations has enabled the classification of these tumors into distinct molecular subtypes. Studies conducted in our clinic have demonstrated that different molecular-genetic subtypes exhibit unique clinical, demographic, and prognostic features and tend to originate more frequently from specific anatomical regions. Also the World Health Organization(WHO) officially incorporated these subgroups into the 2021 Classification of Tumors of the Central Nervous System.

Conclusion: It was demonstrated that the anatomical localization and dissemination of IDH-mutant gliomas do not exhibit a random distribution but rather follow a specific organization and patterns which has close relation with recurrence.

Keywords: IDH-mutant, astrocytoma, oligodendroglioma, pattern, survival, recurrence

2. GİRİŞ

Gliomlar, nöroektodermal dokuyu oluşturan ve sürekliliğini sağlayan progenitör hücrelerden köken alan, beynin kendi dokularından kaynaklanan (primer) tümörleridir. Biyolojik ve klinik özelliklerine göre çeşitli gliom alt tipleri mevcuttur. Bu alt tiplerden biri de genellikle genç erişkinlerde görülen IDH-mutant gliomlardır. IDH-mutant gliomlar; astrositom ve oligodendrogliom olmak üzere iki ana tümör tipini içerir. Her iki tümör de en sık 2-4 dekatlar arasında, prefrontal girusta lokalize olan, beyin dokusuna infiltratif şekilde yayılan ve zaman içinde ileri evrelere progresyon gösteren lezyonlardır.

Geçmişte “düşük gradeli glial tümörler (DGG)” olarak adlandırılan bu iki tümör tipi, artık IDH mutasyonu temel alınarak sınıflandırılmaktadır. Son iki dekat içerisinde tanımlanan ATRX kaybı, 1p/19q kodelesyonu ve TERT promotör mutasyonları, bu tümörlerin ayırt edici moleküler alt tiplerini belirlemede önemli tanısal biyobelirteçler olarak ortaya çıkmıştır.

IDH-mutant gliomların yıllık ortalama insidansı 100.000 kişide yaklaşık 0,5 olarak bildirilmektedir (1). Bu oran, erişkinlerde en sık görülen malin beyin tümörü olan glioblastoma (GBM) göre yaklaşık 10 kat daha düşüktür (2). Nadir görülmelerine ve sıklıkla erken evrede, lokalize lezyonlar olarak saptanmalarına rağmen, bu tümörlerin klinik seyri yüz güldürücü değildir.

2018 yılında kliniğimizde yapılan çalışmada, IDH-mutant astrositomlarda ortalama sağkalım süresi 10 yıl, oligodendrogliomlarda ise yaklaşık 15 yıl olarak görülmüştür (3). Ancak tedaviye rağmen zaman içerisinde tekrarlama olması kuraldır. Her nüks, bir öncekinden daha kısa sürede ortaya çıkmakta ve her tekrarlama tümörün daha yaygın ve nekrotik bir faza geçmesine neden olmaktadır. Cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin kombinasyonlarına rağmen küratif bir tedavi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle IDH-mutant gliomların kapsamlı şekilde araştırılması büyük önem taşımaktadır.

IDH-mutant gliomlara ait bilinen bir öncül lezyon tanımlanmamıştır ve bu tümörlerin oluşumuna neden olan etmenler hâlâ kesin olarak bilinmemektedir. Ancak tümörlerin ne zaman ve nerede ortaya çıktıklarına dair bazı veriler mevcuttur. İlk

olarak II. Dünya Savaşı öncesinde H. Joachim Scherer, gliomların büyüme hızının yaşla birlikte arttığını öne sürmüştür (4). Daha sonra K.J. Zülch, 1952 yılında, astrositomların 20–30 yaş aralığında, oligodendrogliomların ise 30–40 yaş aralığında ortaya çıktığını belirterek, bu tümörlerin genç erişkinlerin hastalıkları olduğunu söylemiştir (5). Duffau ve arkadaşları tarafından bu tümörlerin ilk oluşmaya başladıkları zamana yönelik yapılan analizlerde erken evrede doğrusal büyüme hızına sahip olduğu gösterilmiştir (6). Bu bilgiye dayanarak yapılan hesaplamalı modellemeler aracılığıyla, IDH-mutant gliomların ilk olarak ergenlik döneminde ortaya çıktığı sonucuna ulaşılmıştır (6).

Gliomların spesifik sitoarkitektonik alanlarda daha sık lokalize oldukları ve anatomik dağılımlarının rastlantısal olmadığı uzun süredir bilinmektedir. Bu teori, ilk olarak 1932’de Philipp Schwartz ve Ostertag tarafından ortaya konmuş; 1957’de ise Klaus Zülch tarafından doğrulanmıştır (7, 8, 9). Bu teoriyi destekleyecek şekilde Yaşargil’in 1994 yılında yaptığı çalışma ile gliomların filogenetik olarak daha genç kabul edilen kortikal alanlardan köken aldığı ve erken evrelerde bu bölgelerle sınırlı kaldığı; ancak daha ileri fazlarda komşu bölgelere invazyon gösterdiğini ileri sürülmüştür (10).

Kliniğimizde Akyerli-Boylu ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yürütülen çalışmalarda, IDH mutasyonunun glial tümörlerin moleküler sınıflamasında belirleyici bir biyobelirteç olduğu ortaya konmuş; ayrıca bu tümörlerin belirli beyin bölgelerine özgü bir yerleşim eğilimi gösterdiği saptanmıştır. (3). Daha sonra yine kliniğimizde 2022 yılında Ülgen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile, progresif olarak büyüyen IDH-mutant gliomların, fonksiyonel ağ bağlantılarını içeren ak madde traktusları boyunca invazyon gösterdiği ortaya konmuştur (11).

Bu tez kapsamında elde edilen bulgular doğrultusunda, IDH-mutant glial tümörlerin belirli başlangıç bölgelerine ve karakteristik yayılım paternlerine sahip alt tiplerinin bulunduğu ve bu yayılım paternlerinin rekürrens ile doğrudan ilişkili olduğu ifade edilmektedir.

2.1 Amaç ve Hipotez

IDH-mutant gliomlar, beynin kendi dokusundan köken alan ve beyin parenkimi içerisinde infiltratif şekilde yayılan tümörlerdir. Bu tümörlerin kaynaklandığı beyin bölgeleri ile yayılım yollarının rastlantısal olmadığı, 1930’lu yıllarda Schwartz tarafından yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (7). Ancak bu hipotez günümüzde hâlâ net bir şekilde formüle edilememiştir. Özellikle 2010 yılından itibaren günlük klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaya başlanan moleküler genetik yöntemler sayesinde, gliom alt tiplerinin oluşum ve yayılım paternlerinin birbirinden farklılık gösterdiği anlaşılmıştır. Bu alt tiplerin doğal seyirleri gereği, tedavi sürecinde ve tedaviye verdikleri yanıtlarda da farklılıklar gösterdiği zamanla fark edilmiştir. Dolayısıyla, tümörlerin davranış biçimlerinin, biyolojik özelliklerinin ve yayılım paternlerinin ortaya konması; hem klinik seyri öngörebilmek hem de tedavi stratejilerini doğru şekilde planlayabilmek açısından önem taşımaktadır.

Kliniğimizde daha önce yürütülen çalışmalar ile gliomların çevre beyin dokusuna yayılımında rol oynayan bazı karakteristik özellikler tanımlanmıştır. Bu özelliklerin önceden belirlenebilmesi, tümörün ilerlemesi muhtemel bölgelere yönelik tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesine olanak sağlayacaktır. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde ameliyat edilmiş geniş bir hasta örnekleminden yola çıkarak IDH-mutant gliomların yayılım paternlerini belirlemek ve moleküler genetik temelde alt gruplara ayrılmış tümör tipleri arasındaki farklılıkları ortaya koymaktır.

3. BACKGROUND-TARİHÇE

3.1 Glial Tümörlerin Tarihçesi

Glial tümörlerin tarihçesi, mikroskopi ve histolojik boyama yöntemlerindeki gelişmelerle paralel olarak 19. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Glial hücreler ilk olarak 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından tanımlanmış, bu hücrelerin sinir dokusundaki destekleyici işlevini vurgulamak amacıyla Yunanca'da “tutkal” anlamına gelen “glia” terimi kullanılmıştır (12). Virchow, ardından 1863 yılında gliomları tanımlayarak, bu tümörlerin diğer beyin tümörlerinden hücresel özellikler bakımından farklılaştığını ortaya koymuştur (13).

Santiago Ramón y Cajal ve Camillo Golgi; 19.yüzyılın sonlarına gelindiğinde sinir dokusunun mikroskobik görüntülenmesini bağımsız olarak geliştirip glial hücrelerin ve bunlarla ilişkin hastalıkların daha iyi anlaşılmasına önemli katkılar sağladılar (14). Gliom sınıflamasının temellerini ise 20. yüzyılın başlarında Bailey ve Cushing tarafından atılmıştır. 1926 yılında yayımladıkları etkili monografilerinde, beyin tümörlerini histolojik görünümleri ve biyolojik davranışlarına göre sistematik bir şekilde sınıflandırarak modern Nöro-Onkoloji'nin başlangıcını oluşturmuşlardır (15). 20. yüzyılın ortalarında Hans-Joachim Scherer'in öncülüğünde gliom sınıflandırması daha da geliştirilmiştir. Scherer, tümör invazivliği ve glioma hücre migrasyonu gibi kavramları tanımlayarak, özellikle glioblastomlar ve astrositomlar üzerine detaylı tanımlamalar yapmıştır (16).

Scherer'in katkıları günümüzde halen etkisini sürdürmekte olup, onun tanımladığı invaziv büyüme paternleri "Scherer'in ikincil yapıları" olarak bilinmektedir (16). Buna göre “Primer ve sekonder glioblastom” kavramları, gliomların ak madde yolakları boyunca yayılması, pial ve ependimal bariyerlerin korunması, perinöral ve perivasküler dizilim (satellitöz) ve tümör invazyonuna rağmen nöral fonksiyonun bozulmaması (neuronophagie tardif), gliomların zaman içinde daha malin formlara dönüşmesi (malin transformasyon) ve sekonder glioblastomların primer glioblastomlardan daha yavaş bir klinik seyir göstermesi ilk olarak Scherer tarafından gösterilmiştir (16).

Scherer'in gösterdiği malin transformasyon 1933'te Leonard Bell Cox ve 1950'de Nils Ringertz tarafından da doğrulanmıştır (17, 18). 1940'lardan 1960'lara kadar olan dönemde gliom sınıflandırması, detaylı patolojik tanımlar ve gradelendirme sistemleri ile daha da ileri taşınmasıyla bir sınıflandırma sistemine gerek duyulmuştur. Kernohan ve Sayre, 1952 yılında mikroskopik tümör özellikleri ile klinik prognoz arasında ilişki kuran ilk kapsamlı gradelendirme sistemlerinden birini geliştirmiştir (19). Aynı yıllarda Zülch (1956), beyin tümörlerine dair detaylı histopatolojik tanımlar sunarak astrositomlar, oligodendrogliomlar ve ependimomlar arasında histolojik farklılıkların önemini vurgulamıştır (20). 1959'da Russell ve Rubinstein, "Sinir Sistemi Tümörlerinin Patolojisi" başlıklı klasikleşmiş kitaplarını yayımlayarak sinir sistemi tümörlerine dair kapsamlı tanımlar getirmiş ve malinite potansiyeline dayalı tümör gradelendirmesi kavramını tanıtmışlardır (21).

Yaşargil'in 1977 yılında ayrıntılı şekilde tanımladığı mikroskopik cerrahi teknikleri, gliom rezeksiyonlarında cerrahi hassasiyeti ve güvenliği artırmış, morbiditeyi azaltarak sağkalımı iyileştirmiştir (22). Aynı dönemde stereotaktik cerrahi yaklaşımlar sayesinde daha az invaziv biyopsi ve tedavi olanakları doğmuştur. Nöroşirürji tekniklerindeki bu gelişmeler gliom hastalarının tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ilk olarak 1979 yılında Klaus Zülch önderliğinde yayınladığı "Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Histolojik Tiplenmesi" başlıklı kılavuzu ve sonrasında 1993 ve 2000 yıllarındaki revizyonları ile sınıflandırmada standartlaşmayı sağlamıştır (23, 24, 25). DSÖ 1979 sınıflandırması, gliomlar için ilk yaygın kabul gören histolojik sınıflandırma çerçevesini sunmuştur (23). 1993 revizyonu; hücresel atipi, mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz gibi kriterleri temel alarak prognostik değeri olan gradelendirme sistemlerini tanıtmıştır (24). 2000 revizyonu, histopatolojik özelliklerin klinik önemini vurgularken, aynı zamanda tümör genetiği ve moleküler patolojiye dair erken kavramları da sınıflamaya dâhil etmiştir (25).

C. Daumas-Duport ve arkadaşları tarafından 1988 yılında geliştirilen St. Anne-Mayo sınıflaması, astrositom gradelendirmesinde nükleer atipi, mitoz, endotelyal proliferasyon ve nekroz gibi net kriterler sunarak sınıflandırmayı daha sürdürülebilir ve klinik açıdan anlamlı hale getirmiştir (26).

Sonraki yıllarda malin davranışlı tümörler ve daha yavaş seyirli, progresif olarak malinleşen tümörler arasında pratik bir ayrım yapılmıştır. DSÖ grade I ve II tümörler için “**düşük gradeli gliom (DGG)**”, DSÖ grade III ve IV tümörler “**yüksek gradeli gliom (YGG)**” tanımları kullanılmıştır (27). MR’ın yaygınlaşması sonrasında, DDG ve YDG arasındaki farklılıkların ortaya konması bu “yüzeyel” tanımlamaları perçinlemiştir. Zaman içinde spesifik tümör antitelerinin tanımlanması ve detaylı özelliklerinin ortaya konması sonrasında DGG tanımının içinden pilositik astrositom, gangliogliom, gangliositom, ependimom gibi tümörler ayrılmıştır. 2000’li yıllara gelindiğinde DDG tanımı da evrilmiş ve “difüz düşük gradeli gliom” kelimesi sadece erişkinde, infiltratif büyüyen astrositom, oligodendrogliom ve oligoastrositom (mikst tümör) antitelerini tanımlar hale gelmiştir. (28)

Son birkaç dekatta genetik belirteçlerin keşfi, gliomların sınıflandırılmasını ve tedavi stratejilerini köklü biçimde değiştirmiştir. 20. yüzyılın sonlarında, oligodendrogliom tümörlerde kromozom 1p ve 19q kodelesyonunun prognostik değeri keşfedilmiştir. 1994’te Reifenberger ve arkadaşları, oligodendrogliomlarda 1p kolunda sık görülen allelik kayıpları bildirmiştir (29). Bunu takiben Cairncross ve arkadaşları, 1p/19q ortak delesyonunun anaplastik oligodendrogliomlarda kemoterapiye duyarlılığı ve sağkalımı öngördüğünü göstererek, Nöro-Onkoloji’de moleküler tanının temellerini atmıştır (30).

Jiao ve arkadaşlarının 2012 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, ATRX gen mutasyonlarının 1p/19q kodelesyonu ile karşılıklı dışlayıcı (“mutually exclusive”) bir şekilde ortaya çıktığı gösterilmiş; ayrıca ATRX kaybının genellikle IDH1 ve TP53 mutasyonlarıyla birlikte seyrettiği saptanmıştır (31). 2013 yılında ise TERT promotör (TERTp) mutasyonlarının gliomlarda sık rastlanan moleküler genetik değişiklikler arasında yer aldığı ortaya konmuş ve bu mutasyonların, gliomların alt tiplerini daha net şekilde sınıflandırmada kullanılabileceği, aralarında kliniğimizin de bulunduğu birçok araştırma grubu tarafından gösterilmiştir (2,41,42,43). Bu

moleküler belirteçler, astrositomlar ile oligodendrogliomların ayırt edilmesinde temel kriterler haline gelmiş ve 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında resmi olarak yerini almıştır (27, 32).

MSS tümörleri DSÖ(WHO) 2016 sınıflandırmasında yetişkinlerde yaygın görülen diffüz gliomalar gradelerine göre 15 alt tipe ayrıldılar (27). (Örneğin; anaplastik oligodendroglioma, oligodendrogliomadan farklı bir tip olarak kabul edildi) Fakat, 2021 yılında yayınlanan 5. baskı büyük bir değişiklik yaparak yalnızca üç türe ayırdı: astrositom, IDH-mutant; oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyon; ve glioblastom, IDH-wild tip (33). Ancak bu sınıflandırmada, tüm IDH-mutant diffüz astrositik tümörler tek bir tip olarak kabul edildi (astrositom, IDH-mutant). Daha sonra MSS, DSÖ grade 2, 3 veya 4 olarak sınıflandırıldı (33). Dahası, gradelendirme artık tamamen histolojik değildir. Çünkü CDKN2A ve/veya CDKN2B homozigot delesyonunun bulunması, mikrovasküler proliferasyon veya nekrozun yokluğunda bile grade 4 olması ile sonuçlanır.(34)

Ceccarelli ve arkadaşlarının 2016'daki geniş kapsamlı genomik profillemeye çalışmaları, gliomların yeni alt tiplerini ortaya koyarak tümör heterojenliği ve genetik karmaşıklığını daha derinlemesine anlamamıza olanak sağlamıştır (35).

Son dönemde immünoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler gibi yeni tedavi stratejileri öne çıkmıştır. Kontrollü bağışıklık, kontrol noktası inhibitörleri ve tümör aşılı gibi immünoterapiler, umut verici olmakla birlikte hâlen uygulamada zorluklar barındırmaktadır (36). Aynı zamanda, EGFR mutasyonları, BRAF mutasyonları ve NTRK füzyonları gibi hedef alınabilir moleküler bozukluklara yönelik tedaviler, klinik araştırmalarla geliştirilmeye devam etmektedir (44, 45).

Son 20 yılda, gliomlardaki izositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonlarının tanımlanması, diffüz gliomların sınıflandırılmasında ve anlaşılmasında devrim yaratmıştır. 2008 yılında Parsons ve arkadaşları, özellikle genç hastalarda ve düşük gradeli tümörlerden sekonder glioblastoma dönüşen olgularda IDH1 mutasyonlarının varlığını göstermiştir (37). 2009 yılında Yan ve arkadaşları, IDH mutasyonlarının gliom gelişiminde erken ve tanımlayıcı olaylar olduğunu, özellikle grade II–III gliomlar ve sekonder glioblastomlarda yaygın, fakat primer glioblastomlarda nadir olduğunu ortaya koymuştur (38).

Daha sonra IDH2 mutasyonlarının da, özellikle IDH1 mutasyonu olmayan gliomlarda görüldüğü saptanmıştır. Bu mutasyonlar genellikle IDH1’de R132 ve IDH2’de R172 kodonlarında ortaya çıkmakta ve onkometabolit D-2-hidroksiglutarat üretimine yol açarak epigenetik değişiklikler aracılığıyla gliom gelişimini teşvik etmektedir (39, 40).

IDH mutasyonlarının klinik önemi tanımlandıktan kısa sürede ortaya çıkmıştır. Bu mutasyonlara sahip hastalarda daha iyi prognoz, farklı seyir ve tedavi yanıtı gözlenmiş, böylece 2016 DSÖ sınıflamasında temel bir dönüm noktası olmuştur (32). Diffüz gliomlar artık IDH mutasyon durumuna göre sınıflandırılmakta, bu ayırım klinik yaklaşım ve tedavi stratejilerini derinden etkilemektedir.

2021 DSÖ sınıflaması, moleküler temelli sınıflamayı daha da ileri taşıyarak şu temel gliom alt tiplerini tanımlamıştır:

1. Astrositom, IDH-mutant
2. Oligodendroglioma, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonlu
3. Glioblastoma, IDH-wildtype

2021 sınıflaması ayrıca ATRX kaybı, TP53 mutasyonu ve CDKN2A/B homozigot delesyonları gibi moleküler ve epigenetik belirteçleri sınıflamaya entegre etmiş, yeni tümör alt tiplerini tanıtmış ve tanıda histopatolojik-moleküler bütünleşmenin önemini vurgulamıştır (33).

Günümüzde IDH-mutant gliomlar, kendine özgü moleküler, radyolojik ve gelişimsel özellikleri olan, biyolojik ve klinik olarak farklı bir tümör grubunu temsil etmektedir. Bu tümörlerin tanınması, yalnızca sınıflamayı geliştirmekle kalmamış, aynı zamanda Nöro-Onkoloji’de kişiselleştirilmiş tıbbın gelişiminin de simgesi haline gelmiştir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı ekibi tarafından 2007-2023 yılları arasında, “IDH-mutant glial tümör ” tanısı ile opere edilmiş olan hastalar aşağıda belirtilen kriterlere göre seçildi. Retrospektif olarak yapılan çalışmaya 388 hasta dahil edildi.

Kriterler

Çalışmaya dahil edilen hasta kriterleri:

1. 18 yaşından büyük hastalar
2. Hemisferik yerleşimli diffüz infiltratif tümörler
3. İlk tanı anında morfolomoleküler olarak; astrositom, oligodendrogliom, oligoastrositom, IDH-mutant astrositom, IDH-mutant oligodendrogliom tanısı olan hastalar
4. Histomorfolojik olarak (grade 2,3 ve 4) morfolojisindeki tümörler
5. Patoloji raporları erişilebilir olan hastalar
6. Tedavi ve takip verileri olan hastalar
7. Operasyon öncesi tetkik ve görüntülemeleri olan hastalar
8. Yapılan görüntülemeler lokalizasyon ve yayılımı göstermek için yeterli kalitede olan hastalar

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

1. Pediatrik yaş grubundaki hastalar (<18 yaş)
2. Primer talamik, beyin sapı, serebellum merkezli infiltratif gliomlar
3. *IDH1/2*-mutant olmayan glial tümörler
4. Multifokal tümörler
5. Histomorfolojik olarak grade II ya da grade III görünümünde olan ve içerdikleri moleküler belirteçler nedeniyle “Glioblastom” olarak sınıflanan tümörler.
6. Daha önce herhangi bir yöntemle tedavi almış ya da nüks tümörler
7. Doku tanısı olmayan hastalar
8. Ameliyat öncesi görüntülemeleri olmayan hastalar
9. Multifokal tümörler

10. TERT-only mutant tümörler
11. Dual Genotip gösteren tümörler (ATRX+1p19q kodelesyonu beraber)
12. IDH-wild tip + EGFR amplifikasyonu + TERT mutasyonu + kromozon 7+/10- olan tümörler

4.1 Etik onam

Bu çalışma, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Yerel Etik Kurul'u (ATADEK) tarafından onaylanmıştır (Karar No; 2023-12/410).

4.2 Klinik olarak analiz edilen değişkenler

Klinik değişken olarak hastaların yaşı, cinsiyeti, ilk nükse kadar geçen zaman ve toplam sağkalım ("overall survival") parametreleri analiz edilmiştir.

4.3 Histopatolojik değerlendirme

Çalışmaya kabul edilen 388 hastanın tamamı kliniğimiz Patoloji Anabilim Dalı'nda farklı zamanlarda görevli tecrübeli nöropatologlar (Dr.A.E.Danyeli ve Dr. A. Sav) tarafından değerlendirilmiştir. Çalışmaya grade 2,3 ve 4 IDH-mutant astrositom ve grade 2, 3 IDH-mutant oligodendrogliom vakaları dahil edilmiştir.

4.4 Moleküler genetik analizler

Hastaların ilk tanı anında yapılmış olan moleküler genetik testlerinden (FISH, PCR, Next-Generation Sequencing (NGS), Sanger sekanslama, minisekans testler, *IDH1/2* mutasyonları, TERTp mutasyonu, ATRX kaybı, 1p19q kodelesyonu, CDKN2A/2B mutasyonları çalışmaya kabul kriterleri arasında ve analiz için kullanıldı. Çalışmaya katılan tümörlerde *EGFR* amplifikasyonu ve kromozon 7+/10- bakılarak dışlama kriteri olarak kullanıldı.

IDH1, *IDH2* ve *TERT* genlerindeki mutasyonların araştırılması Sanger sekans yöntemi ile yapıldı. *IDH1* geni kodon 132 ve *IDH2* geni kodon 172, *TERT* geni promoter bölgesi, 228 ve 250. pozisyonlarındaki tek nükleotid değişikliklerine spesifik amplikonlar, Nested PCR ile çoğaltıldı. İlgili mutasyonlar "ABI 3500 Genetic Analyzer" (Termofisher ®) cihazında kapiler elektroforez ile analiz edildi.

Moleküler genetik bulguların karakterizasyonu

IDH mutasyon varlığı:

- kodon 132 mutasyonu görülen: “*IDH1 mut*”
- kodon 172 mutasyonu görülen: “*IDH2 mut*”

*TERT*p mutasyonu varlığı:

- mutasyon görülen hastalar: “*TERT mut*”
- mutasyon görülmeyen hastalar: “*TERT wt*”

ATRX mutasyonu varlığı:

- mutasyon görülen hastalar: “*ATRX mut*” ; astrositom
- mutasyon görülmeyen hastalar: “*ATRX wt*” ; oligodendrogliom

1p19q kodelesyon varlığı:

- kodelesyon görülen hastalar: “Kodel +” ; oligodendrogliom
- kodelesyon görülmeyen hastalar: “Kodel-” ; astrositom
- Sadece 1p veya sadece 19q olan hastalar: çalışma dışı

CDKN2A/2B mutasyonları varlığı:

- mutasyon görülen hastalar: “*CDKN2A/2B mut.*” ; grade 4 tümör
- mutasyon görülmeyen hastalar: “*CDKN2A/2B*”; “copy-neutral”

4.5 Radyolojik değerlendirme

Histopatolojik ve moleküler/genetik tanısı kesinleşmiş, çalışmaya dahil edilen 461 erişkin hastanın preoperatif radyolojik görüntüleri değerlendirildi. Preoperatif görüntülemesi bulunmayan, nüks tümörü olan ya da beyin sapı, serebellum, talamus ve putamen tutulumu saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, multifokal tutulum gösteren altı hasta da analiz dışında tutuldu. Sonuç olarak, IDH-mutant glial tümör tanısı almış, hemisferik yerleşimli ve diffüz infiltratif tutulum özelliği gösteren 388 hastanın görüntüleri, Oxford-Harvard Atlas kortikal parselasyon kriterlerine göre incelendi. Toplamda 100 farklı anatomik lokalizasyon her bir hasta beyin MR

görüntüleri için değerlendirildi. Tutulum gösteren alanlar “1”, tutulum göstermeyen alanlar ise “0” olarak kodlandı. İkinci değerlendirmede fonksiyonel MR (fMR) tetkikleri ile elde edilen yedi farklı fonksiyonel alana göre tümör tutulumu değerlendirildi.

Üçüncü olarak hastaların fonksiyonel beyin bölgelerindeki tutulumu, M.Mesulam’ın tanımladığı aşağıdaki 5 fonksiyonel kümeye göre değerlendirildi:

1. PL;Paralimbik,
2. HOH:High-Order(Heteromodel)association,
3. MSU:Modality-Specific(Unimodal),
4. IP:Idiotypic(Primary),
5. LIM:Limbic

Daha sonra “Resting State fMR” tetkikleri üzerindeki çalışmalar ile beyindeki fonksiyonel bağlantı alanları olarak bilinen dinlenme alanları kullanılarak anatomik lokalizasyonlar analiz edildi. Bu alanlar:

1. *Visual Network (VN)*
2. *Somatomotor Network (SMN)*
3. *Dorsal Attention Network (DAN)*
4. *Ventral Attention Network (VAN)*
5. *Limbic Network (LN)*
6. *Frontoparietal Control Network (FPCN)*
7. *Default Mode Network (DMN)*

4.6 İstatistik analiz yöntemleri

Hasta örnekleminin yaş, cinsiyet, tümör grade ve tümör cinsi parametrelerinin ortalama değeri, 1. ve 3. çeyreklerdeki değerleri ve IQR(interquartile range) alınarak tabloda gösterildi. Bu parametreler ki-kare testi(chi square test) ile değerlendirildi.

Tümör gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için (grade, tutulum sayısı) ANOVA testi kullanıldı. Tutulum sayısı ve örneklem kısıtlı olan oksipital bölge için Fisher's exact testi uygulandı.

Aynı tümör tipinin farklı grade değerlerini karşılatırmak için "Mann-Whitney U" testi uygulandı. Yaş ile "Mesulam fonksiyonel bölgeleri" karşılaştırması yapılırken Spearman korelasyon testi(Spearman's rank correlation coefficient) uygulandı.

Veriler fonksiyonel bağlantısallık temelinde tanımlanan yedi resting-state network(RSN) bölgesi kullanılarak yapılan tümör tutulum analizi sonucunda, Non-negative Matrix Factorization (NMF) algoritması aracılığıyla "cluster"lara ayrılarak paternler belirlenmiştir.

Tümörlerin RSN katkı profillerine göre gösterdikleri benzerlikleri ve ayrışmaları daha net ortaya koymak amacıyla, tüm hastalara ait RSN katkı skorlarına Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis, PCA) uygulanmıştır.

Sağkalım analizleri farklı değişkenlerle belirlenen gruplar arasında Kaplan-Meier grafikleri ile karşılaştırıldı. Farklı değişkenlere göre oluşturulan gruplar arasındaki istatistiksel fark log-rank ile değerlendirildi.

İstatistik analizleri Dr. Ege Ülgen (Genomics England Ltd., İstatistik bölümü) ile beraber kontrol edilmiştir.

5. BULGULAR

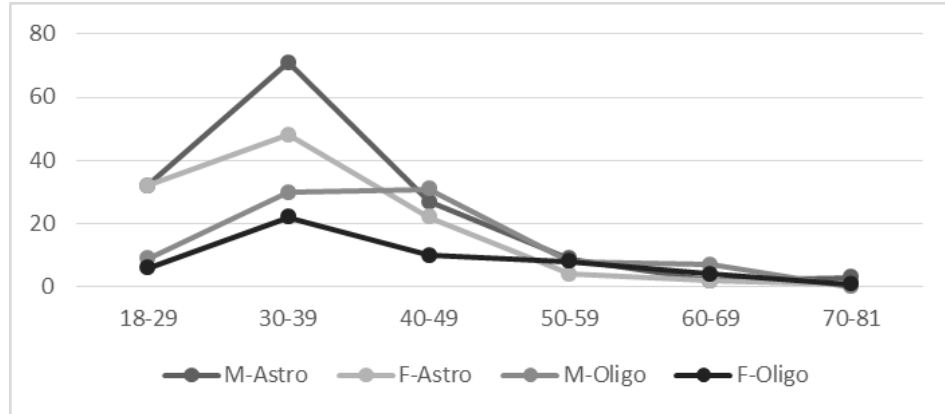
Çalışmaya toplam 388 hasta dahil edildi; bunların 253'ü astrositom, IDH-mutant ve 135'i oligodendrogliom, IDH-mutant tanısı almıştı.

5.1 Demografik veriler

5.1.1 Yaş Dağılımı

Astrositom grubunda hastaların yaş ortalaması $35,6 \pm 10,1$ yıl, yaş aralığı 18–81 yıl, medyan yaş ise 34 yıl olarak saptandı. Oligodendrogliom grubunda ise yaş ortalaması $41,75 \pm 10,8$ yıl, yaş aralığı 24–72 yıl, medyan yaş 40 yıl idi. (Grafik 1)

Grafik 1



Her iki tümör grubunda da normal dağılımdan sapma gözlemlendiği için tanı grupları arasında yaş farkı parametrik olmayan testlerle değerlendirildi (Interquartile Range:IQR). Medyan yaş değerleri, oligodendrogliom hastalarının astrositom hastalarına göre anlamlı düzeyde daha ileri yaşta olduğunu göstermektedir (Astrositom:34; oligodendrogliom:40).

Her iki grup için yaşın dört çeyrek dilimi (quartile) hesaplandı. Astrositomlarda Q2 değeri 34, oligodendrogliomlarda ise 40 olarak belirlenmiştir. Çeyrekler açıklığı (Interquartile range:IQR) astrositomalarda IQR:11 ve oligodendrogliomlarda IQR:14 olarak bulunmuştur. Bu durum oligodendrogliomların daha ileri yaş grubunda görüldüğünü desteklemektedir.

Tablo 1

Karakteristik	Astrositom n=253	Oligodendrogliom n=135
YAŞ(yıl)		
Median (min.-max.)	34 (18-81)	40 (24-72)
Ortalama	35.6	41.75
Standart Sapma	10,1	10,8
QUARTİLE İstatistikleri		
Q2	34	40
IQR	11	14
YAŞ(hasta sayısı)		
18-29	64(%25)	15(%10)
30-39	119(%47)	52(%39)
40-49	49(%19)	41(%29)
50-59	13(%5)	16(%12)
60-69	4(%2)	11(%9)
70-81	4(%2)	1(%1)
CİNSİYET		
erkek	144(%57)	86(%64)
kadın	109(%43)	49(%36)
WHO GRADE		
2	128(%50)	81(%59)
3	97(%38)	54(%41)
4	27(%12)	

5.1.2 Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde astrositom grubundaki 253 hastanın 144'ü erkek (%57), 109'u kadın (%43) idi. Erkek/kadın oranı (E/K) 1,3 olarak hesaplandı. Oligodendrogliom grubundaki 135 hastanın ise 86'sı erkek (%64) ve 49'u kadın (%36) olup E/K oranı 1,6 olarak saptandı. Her iki tümör tipi de erkeklerde daha sık görülmüştür. Özellikle oligodendrogliomlar erkeklerde daha belirgin bir oranda izlenmiştir. Cinsiyet dağılımı açısından astrositom ve oligodendrogliom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Ki-kare testi, $p = 0,235$).

Daha sonra her iki tümörün aynı grade tanı alan hasta grupları kıyaslandı:

- **Grade 2** hastalarında astrositom grubunda erkek/kadın sayısı eşitken (64/64), oligodendrogliom grubunda erkekler daha fazlaydı (54 erkek, 27 kadın; E/K:2,0). Bu fark istatistiksel olarak **anlamlı** bulundu (Ki-kare testi,

p=0,026), bu da grade 2 oligodendrogliomların erkeklerde **anlamlı** olarak daha sık izlendiğini düşündürmektedir.

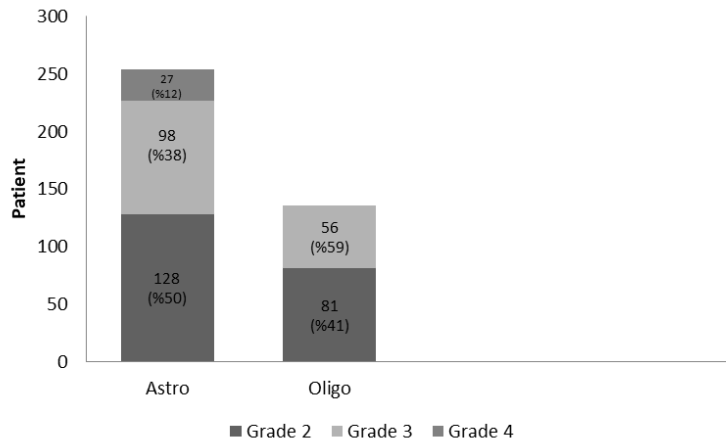
- **Grade 3** hastalarında astrositom grubunda 64 erkek ve 33 kadın, oligodendrogliom grubunda ise 32 erkek ve 22 kadın hasta mevcuttu. Bu gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak **anlamlı** bir fark saptanmadı (Ki-kare testi, p=0,518).

5.2 DSÖ (WHO) Tümör Gradeleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO) 2021 sınıflamasına göre, astrositom grubundaki 128 hasta (%50) grade 2, 97 hasta (%38) grade 3 ve 27 hasta (%12) grade 4 olarak sınıflandırılmıştır. Oligodendrogliom grubunda ise 81 hasta (%59) grade 2 ve 54 hasta (%41) grade 3 olarak yer almaktadır. DSÖ tümör gradeleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak **anlamlı** bir fark saptanmıştır (Ki-kare testi, p=0,00035).(Grafik 2)

Grade 4 olgular dışarıda bırakılarak yalnızca grade 2 ve grade 3 tümörler karşılaştırıldığında ise astrositom ve oligodendrogliom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark **bulunmamıştır** (Ki-kare testi, p = 0,639). Bu bulgu, her iki tümör tipinde DSÖ grade dağılımlarının benzer olduğunu, gruplar arasındaki anlamlı farklılığın astrositomlarda grade 4 olguların bulunmasından kaynaklandığını göstermektedir.

Grafik 2

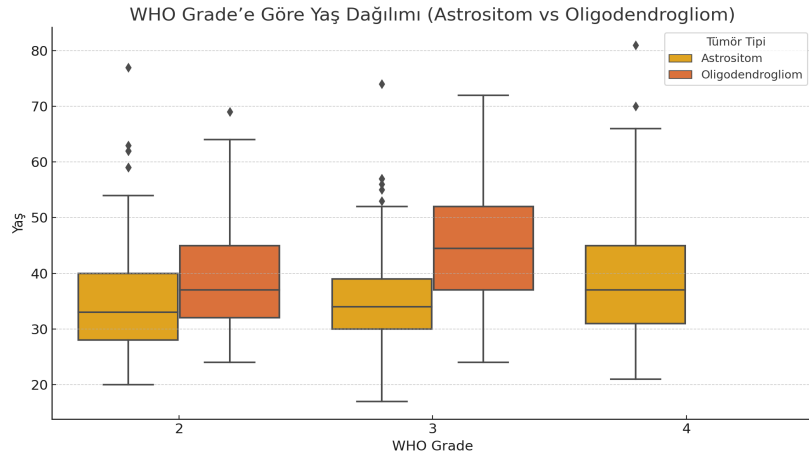


5.3 Tutulum

Çalışmaya dahil edilen 253 astrositom hastasının yaş, cinsiyet ve beyin tutulum alanı sayısı DSÖ 2021 sınıflamasına göre grade 2, 3 ve 4 gruplarına göre analiz edildi. Her bir grade grubunun yaş ve tutulum istatistikleri incelendi.

Yaş değişkeni incelendiğinde; grade 2, 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak **anlamlı** bir fark saptanmıştır (ANOVA, $p = 0,028$). Bu durum, daha yüksek gradeli hastaların daha ileri yaşlarda tanı aldığını göstermektedir. (Grafik 3)

Grafik 3

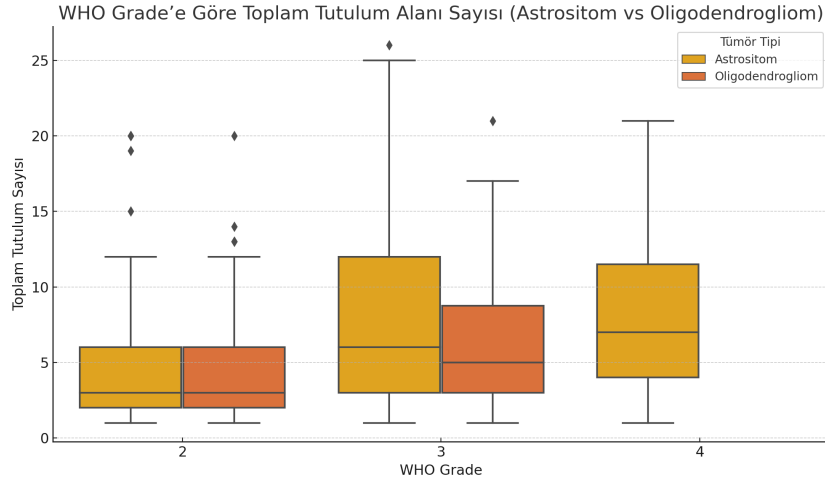


Toplam tutulum alanı sayısı açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (ANOVA, $p < 0,001$). Ortalama tutulum alanı grade 2 tümörlerde daha düşük iken, grade 3 ve grade 4 gruplarında belirgin artış göstermektedir. (Grafik 4) Her bir grade grubunun tutulum istatistikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Grade 2 hastalarında ortalama yaş daha düşük bulunurken, grade 3 hastalarında belirgin şekilde artış göstermektedir. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak **anlamlı** fark saptanmıştır (ANOVA, $p = 0,0017$). (Grafik 3)

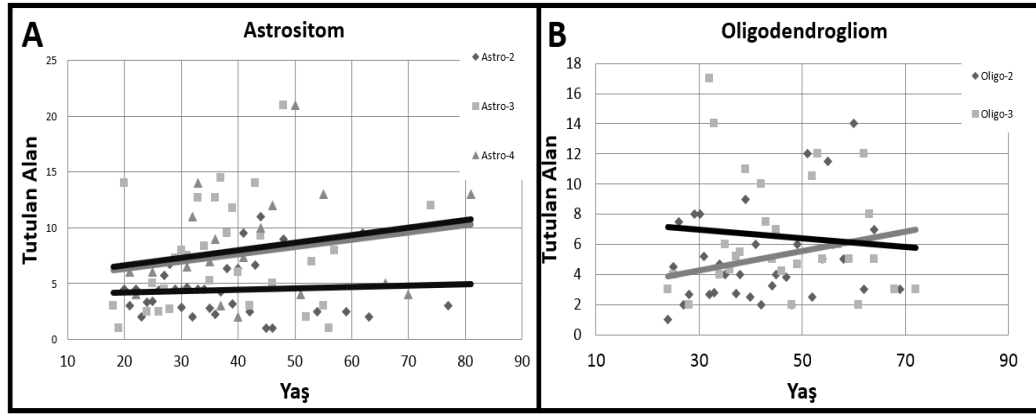
Benzer şekilde, toplam tutulum alanı sayısında da DSÖ gradelerine göre **anlamlı** farklılık görülmüştür (ANOVA, $p = 0,0078$). Grade 3 oligodendrogliomlar, grade 2 ile kıyasla daha fazla anatomik bölgeyi tutma eğilimindedir. (Grafik 4)

Grafik 4



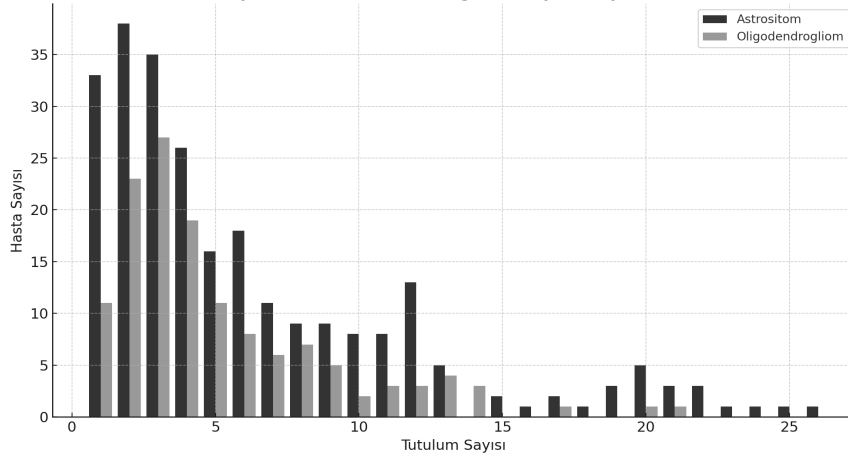
Her iki tümör grubu birbiri ile kıyaslandığında ise DSÖ gradeleri arttıkça yaş ortalamalarında **anlamlı** bir artış gözlenmiştir. Bu artış oligodendrogliomlarda daha güçlüdür (ANOVA, $p = 0,028$ vs $p = 0,0017$). (Grafik 5)

Grafik 5



Grade 3 tümörlerde hem astrositom hem de oligodendrogliom için tutulum alanı sayısında **anlamlı** artış saptanmıştır. Astrositomlarda tutulum sayısı daha heterojen olup ekstrem değerler daha sıktır. Bu farklar istatistiksel olarak **anlamlıdır** (Astrositom ANOVA, $p < 0,0001$; Oligodendrogliom ANOVA, $p = 0,0078$). (Grafik 5,6)

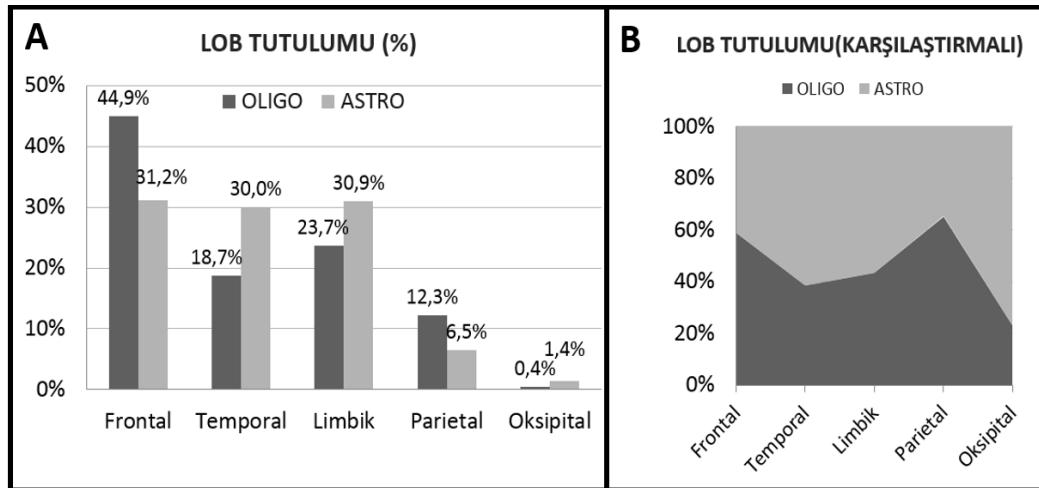
Grafik 6



Tutulum noktaları “Frontal, temporal, limbik, pariyetal ve oksipital” bölgelere göre değerlendirildi. Oligodendrogliom (n=135) ve astrositom (n=253) grupları karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

Frontal lob tutulumu, oligodendrogliom grubunda %44,9 (n=61) oranında gözlenmiş olup, astrositom grubunda bu oran %31,2 (n=79) idi. Bu fark istatistiksel olarak **anlamlı** bulunmuştur (Ki-kare testi, p=0,0089). Bu sonuç, oligodendrogliomların frontal loba daha belirgin bir eğilim gösterdiğini ortaya koymaktadır.(Grafik 7)

Grafik 7



Temporal lob yerleşimi ise astrositomlarda %30 (n=76) ile anlamlı olarak daha sık izlenmiş, oligodendrogliomlarda bu oran %18,7 (n=25) olarak bulunmuştur (Ki-kare testi, p=0,0192). Bu bulgu, temporal yerleşimin astrositik tümörler için daha karakteristik olabileceğini düşündürmektedir.

Limbik lob tutulumu her iki tümör grubunda da yüksek oranlarda izlenmiş (oligo %23,7; astro %30,9) olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Ki-kare testi, p=0,172).

Parietal lob tutulumuna bakıldığında, oligodendrogliom grubunda %12,3 (n=17), astrositom grubunda ise %6,5 (n=16) oranında izlendi. Bu fark sınırda anlamlılık düzeyinde bulunmuştur (Ki-kare testi, p=0,0552). Bu nedenle daha büyük örneklemli çalışmalarda anlamlılık kazanabileceği öngörülebilir. Oksipital lob tutulumu ise her iki grupta oldukça düşük oranlarda izlenmiştir (oligo %0,4; astro %1,4) ve aradaki fark anlamlı değildir (Fisher's exact testi, p=0,662).

Harvard-Oxford beyin parselasyon atlasına göre astrositom ve oligodendrogliom hastalarında, DSÖ grade 2 ve grade 3 tümörler arasında toplam tutulum alanı sayısı açısından anlamlı farklılıklar saptandı:

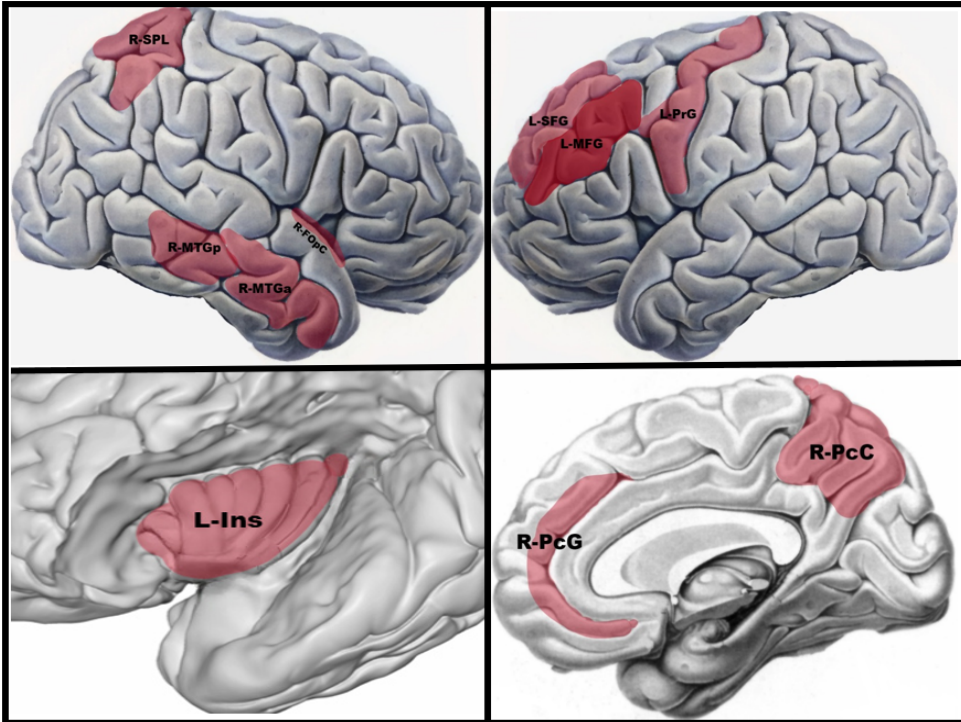
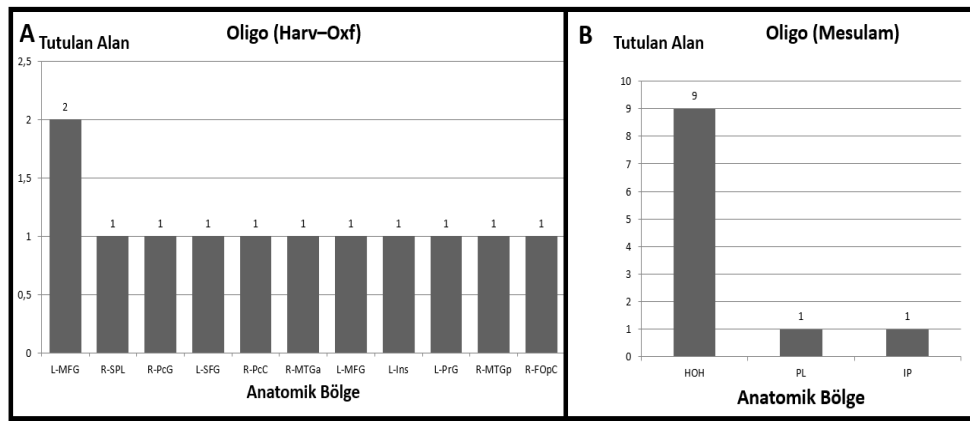
Astrositom hastalarında yapılan Mann-Whitney U testi sonucunda, grade 2 (medyan=3; ortalama=4,55 ± 4,05) ve grade 3 (medyan=6; ortalama=8,21 ± 6,72) tümörler arasında toplam tutulum sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (U=4114,5; p=0,0000084). Grade 3 astrositomlarda tutulum alanı sayısının belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Benzer şekilde, oligodendrogliom hastalarında da grade 2 (medyan=3; ortalama=4,46 ± 3,55) ve grade 3 (medyan=5; ortalama=6,30 ± 4,33) tümörler arasında toplam tutulum alanı sayısı açısından anlamlı bir fark saptandı (U = 1524,5; p = 0,0027). Oligodendrogliomlarda da grade 3 tümörlerde tutulum alanı sayısının artış gösterdiği belirlendi.(Grafik 3)

Bu bulgular, hem astrositom hem de oligodendrogliom alt tiplerinde, tümör gradelerinin artmasıyla birlikte beyindeki tutulum alanlarının anlamlı şekilde arttığını göstermektedir.

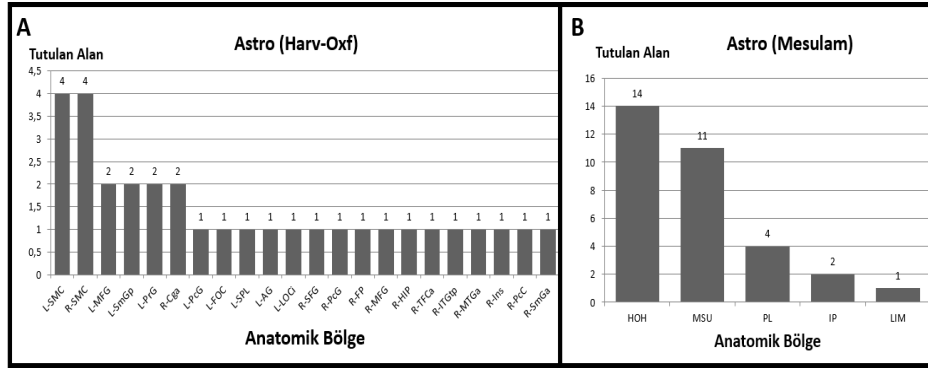
Tümör yayılımının yalnızca tek bir kortikal bölgeyle sınırlı olduğu hastalar ayrı olarak da analiz edildi. Astrositom hastalarının %13'ü (n=33), oligodendrogliom hastalarının ise %8,1'ini (n=11) oluşturan bu alt grupta, belli kortikal alanlarda görece tutulum yoğunluğu saptandı.(Grafik 10, 11) Oligodendrogliom hastalarında tek tutulumlu olgular farklı bölgelerde dağılmış olup belirgin bir odaklaşma gözlenmedi. Fakat astrositomlarda özellikle frontal alanda tümör gelişimi açısından erken veya sınırlı yayılım noktaları olabileceğini düşündürmektedir. (Şekil 1-2)

Grafik 8

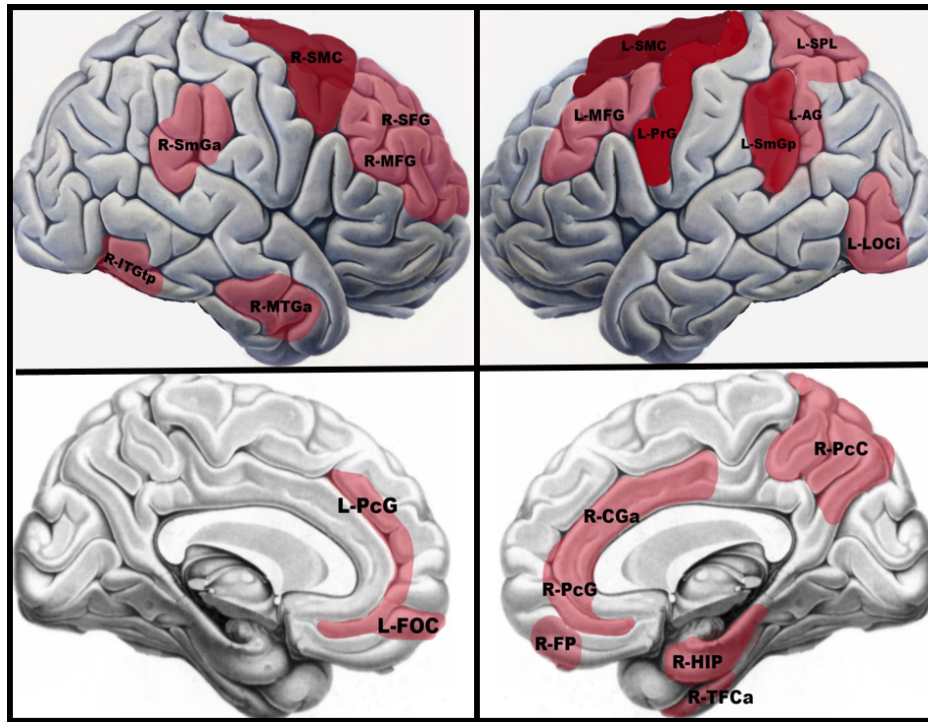


Şekil 1

Grafik 11



Şekil 2

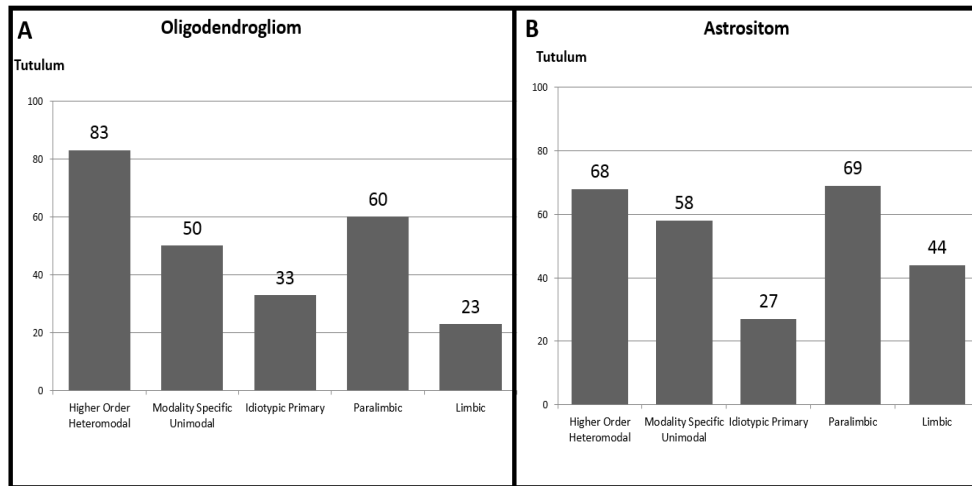


Hastaların fonksiyonel beyin bölgelerindeki tutulumu, Mesulam'ın tanımladığı aşağıdaki 5 fonksiyonel kümeye göre değerlendirildi:

1. PL; Paralimbik,
2. HOH: High-Order (Heteromodel) association,
3. MSU: Modality-Specific (Unimodal),
4. IP: Idiotypic (Primary),
5. LIM: Limbic

Fonksiyonel kümeler düzeyinde yapılan karşılaştırmada, astrositom ve oligodendrogliom hastaları arasında belirgin farklar saptandı. HOH (High-Order Heteromodal Association) alanlarında oligodendrogliom hastalarında astrositomlara göre anlamlı oranda daha fazla tutulum gözlemlendi (ortalama HOH tutulum sayısı sırasıyla 1,95 vs. 1,64; $p = 0,0095$). Benzer şekilde, PL (Paralimbik) alanlar oligodendrogliomlarda daha az tutulurken astrositomlarda daha yüksek tutulum oranı izlendi (ortalama PL tutulum sayısı 1,64 vs. 1,07; $p = 0,0032$). MSU (Modality-Specific Unimodal) bölgesinde ise astrositomlarda bulunan yüksek ortalama tutulum oranı (1,57 vs. 1,06) istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,0362$). LIM (Limbik) bölgelerde ise astrositomlarda anlamlı şekilde daha fazla tutulum izlendi (1,03 vs. 0,47; $p < 0,0001$). IP (Idiotypic Primary) bölgelerindeki tutulum farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,1126$). (Grafik 12,13)

Grafik 12



Toplam tutulum sayıları açısından yapılan karşılaştırmada, astrositom grubunda ortalama toplam tutulum sayısı 6,29 iken oligodendrogliom grubunda 5,13 olarak saptandı; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,316$).

Astrositom grubunda DSÖ (WHO) grade 2, 3 ve 4 tümörler karşılaştırıldığında, Harvard-Oxford Atlası'ndakine benzer şekilde grade 3 ve 4 astrositomlarda anlamlı olarak daha fazla fonksiyonel bölge tutulumu izlendi (ortalama tutulum sayısı 8,13 vs. 4,52; $p < 0,0001$).

Mesulam fonksiyonel alanları incelemesinde yaş ile toplam tutulum sayısı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, astrositom grubunda yaş ile tutulum arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken (Spearman $\rho = 0,11$; $p = 0,085$), oligodendrogliom grubunda yaş ile tutulum arasında pozitif yönde zayıf fakat anlamlı bir ilişki saptandı (Spearman $\rho = 0,18$; $p = 0,036$).

5.4 Paternler

Resting State fMRI tetkikleri üzerindeki çalışmalar ile beyindeki fonksiyonel bağlantı alanları olarak bilen dinlenme anında aktif olan 7 ağ aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

1. *Visual Network (VN)*
2. *Sensorimotor Network (SMN)*
3. *Language Network (LN)*
4. *Salience Network (SN)*
5. *Limbic Network (LN)*
6. *Frontoparietal Control Network (FPCN)*
7. *Default Mode Network (DMN)*

Fonksiyonel bağlantısallık temelinde tanımlanan 7 resting-state network (RSN) bölgesi kullanılarak yapılan tümör tutulum analizi sonucunda, Non-negative Matrix Factorization (NMF) algoritması aracılığıyla her iki IDH mutant tümör grubunda farklı tümör tutulum paternleri tanımlanmıştır.(Tablo 2,4)

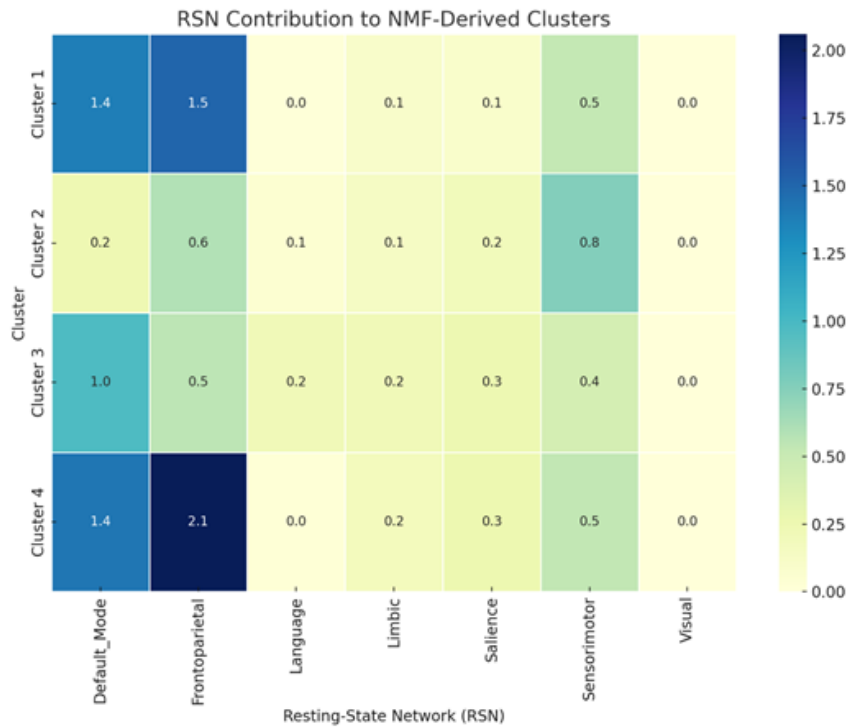
Oligodendrogliomlar için her bir küme, RSN'ler üzerindeki farklı baskınlık düzeyleriyle karakterize edilmiştir (Tablo 2, 3).

- Patern 1 (**DorsoMedial Prefrontal Korteks-DMPFC**), özellikle “Default Mode” (1,4) ve “Frontoparietal” (1,5) bağlantılarda yüksek katkı oranları göstermiştir. Bu küme, bilişsel ve entegre ağlara yerleşen tümörlerle karakterizedir.

- Patern 2 (**Sol Parietal**), “Sensorimotor” (0,8) alana görece daha belirgin yerleşim gösterirken, diğer ağlarda minimal katkılar tespit edilmiştir. Bu desen, motor sistemleri etkileyen daha fokal yerleşimli tümörleri işaret etmektedir.

- Patern 3 (**Sağ Olfaktosentrik**), “Default Mode” (1,0) ve “Frontoparietal” (0,5) katkılarla birlikte daha dengeli bir RSN dağılımına sahip olup, “Salience” (0,4) ve “Sensorimotor” (0,4) katkıları ile çoklu ağ katılımı göstermektedir.
- Patern 4 (**Sağ Frontal Operkular**), özellikle “Frontoparietal” (2,1) ve “Default Mode” (1,4) katkılarla diğer kümelerden daha yüksek RSN yüklerine sahip olup, yaygın bilişsel ağ tutulumunu işaret etmektedir.

Tablo 2



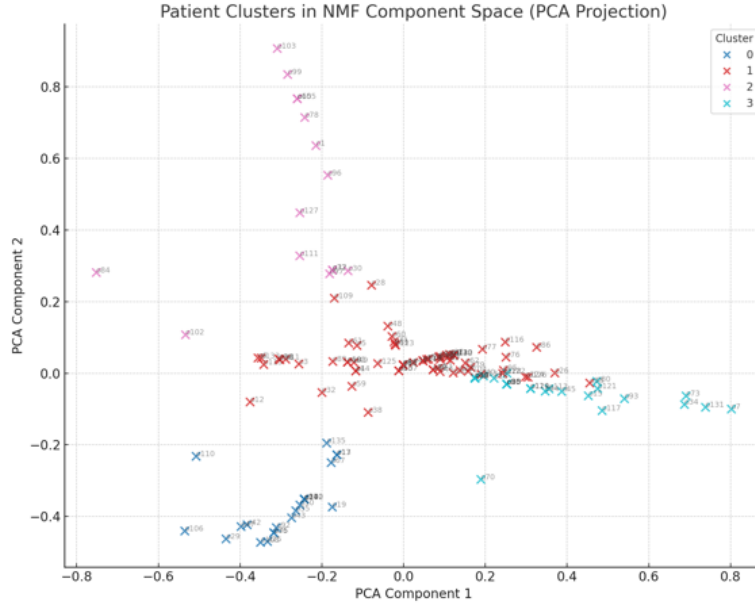
Tablo 3

Oligodendrogliom Yayılım Paternleri

PATERN	n(yüzde)	Tutulum-1	Tutulum-2	Tutulum-3	Tutulum-4	Tutulum-5
1.DMPFC	49 (%36)	L-SFG	L-PcG	R-PcG	L-CGa	R-SFG
2.Fokal/düşük Tutulum	38 (%28)	L-PrG	L-Ins	L-FOpC	L-IFGpo	R-PcC
3.Sol Parietal	13 (%10)	R-PoG	R-PrG	R-SmGp	L-SMC	L-PcC
4.Sağ Olfaktosentrik	18 (%13)	R-PP	R-Ins	R-TP	R-AM	R-STGa
5.Sağ Frontal Operkular	17(%13)	R-PrG	R-IFGpo	R-COpC	R-FOpC	R-IFGpt

Görsel, RSN'lerin her bir tümör paternine katkı düzeylerini nicel olarak özetlemekte ve bu paternlerin farklı fonksiyonel beyin alanları üzerinde spesifik tutulum gösterdiğini ortaya koymaktadır. (Grafik 14)

Grafik 13

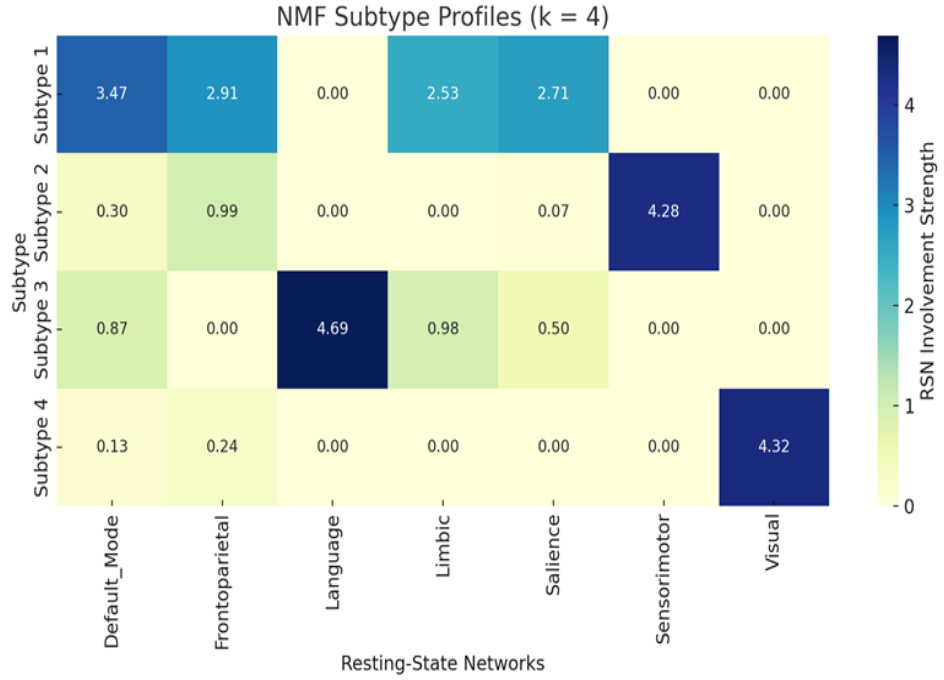


Astrositom hastalarında fonksiyonel beyin bağlantısalılığına göre tanımlanan yedi resting-state network (RSN) kullanılarak yapılan tutulum analizleri sonucunda, Non-negative Matrix Factorization (NMF) algoritması ile dört farklı tümör tutulum paterni (Patern 1–4) tanımlanmıştır. (Tablo 2,4) Her bir patern, RSN'lere göre farklı katkı düzeyleri göstermiştir (Tablo 4,5).

- Patern 1 (**Olfaktosentrik**), “Default Mode” (3,47), “Frontoparietal” (2,91), “Limbic” (2,53) ve “Salience” (2,71) ağlarda yüksek katkı oranları göstermiş olup, yaygın bilişsel ve emosyonel ağlara yerleşen tümörlerle karakterize edilmiştir.
- Patern 2 (**Sensorimotor**), özellikle “Sensorimotor” (4,28) ağına özgül, fokal tutulum profili ile dikkat çekmiştir. Diğer ağlarda belirgin katkı bulunmamıştır.
- Patern 3 (**Parietookspital**), özellikle “Language” (4,69) ve ikinci düzeyde Limbic (0,98) alanlarda yerleşen tümörleri temsil etmektedir. Bu küme, dil ve bellek fonksiyonlarıyla ilişkili bölgelerdeki tutulumları yansıtmaktadır.

- Patern 4 (**Sol Meziotemporobazal**), yalnızca “Visual” (4,32) ağına spesifik katkı gösteren tek patern olarak tanımlanmıştır. Bu durum, arka bölge yerleşimli, primer görsel korteks tutulumunu yansıtmaktadır.

Tablo 4



Tablo 5

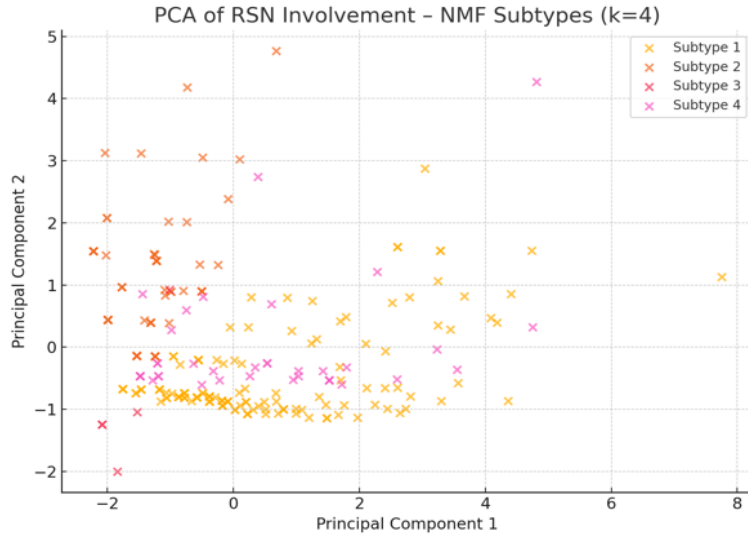
Astrositom Yayılım Paternleri

PATERN	n(yüzde)	Tutulum-1	Tutulum-2	Tutulum-3	Tutulum-4	Tutulum-5
1.Bilateral Olfaktosentrik	142 (%56)	R-İns	R-PP	R-TP	L-İns	R-AM
2.Bilateral Sensorimotor	68 (%27)	L-SMC	L-PrG	R-SMC	L-SFG	L-PcG
3.Bilateral Parietookspital	5 (%2)	R-LOCs	R-SPL	R-LOCi	L-LOCi	L-AG
4.Sol Meziotemporal	38 (%15)	L-TFCa	L-MTGp	L-MTGA	L-AM	L-TP

Bu analizler, astrositomların fonksiyonel bağlantı haritalarına göre dört ana yerleşim paterninde gruplanabildiğini ve her birinin belirgin RSN katkıları ile ayrıştığını göstermektedir. Ayrıca her bir cluster; bilişsel, sensörimotor, dil ve görsel sistemleri etkileyen farklı klinik senaryolarla ilişkilendirilebilir.

Tümörlerin resting-state network (RSN) katkı profillerine göre gösterdikleri benzerlikleri ve ayrışmaları daha net ortaya koymak amacıyla, tüm hastalara ait RSN katkı skorlarına Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis, PCA) uygulanmıştır. PCA sonuçları iki ana bileşen düzleminde görselleştirilmiş ve her hastanın ait olduğu NMF-tabanlı alt tip (cluster) renk kodlu olarak işaretlenmiştir (Grafik 14).

Grafik 14

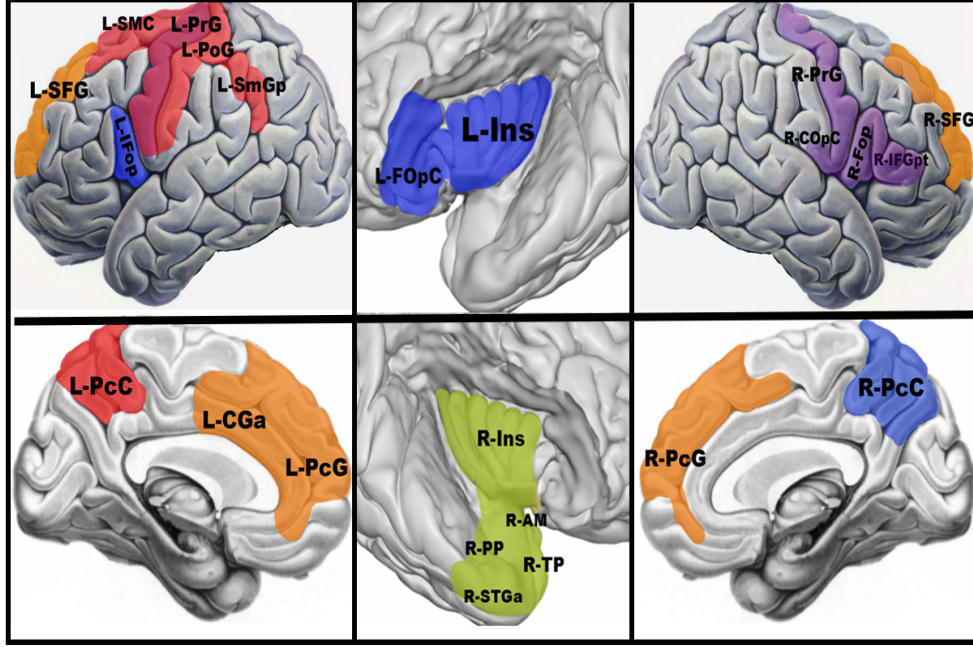


PCA dağılımı, **Patern 1 ve Patern 4**’ün birbirinden belirgin şekilde ayrıştığını; özellikle Patern 4’ün daha sınırlı bir alanda kümelandığını göstermiştir. Bu durum, bu alt tipin RSN katkı profilinin daha homojen ve belirgin bir yapıda olduğunu düşündürmektedir. **Patern 2 ve 3** ise daha geniş bir spektruma yayılmış, bu da bu grupların RSN bazlı daha heterojen tutulum paternlerine sahip olduğunu göstermektedir. (Grafik 15)

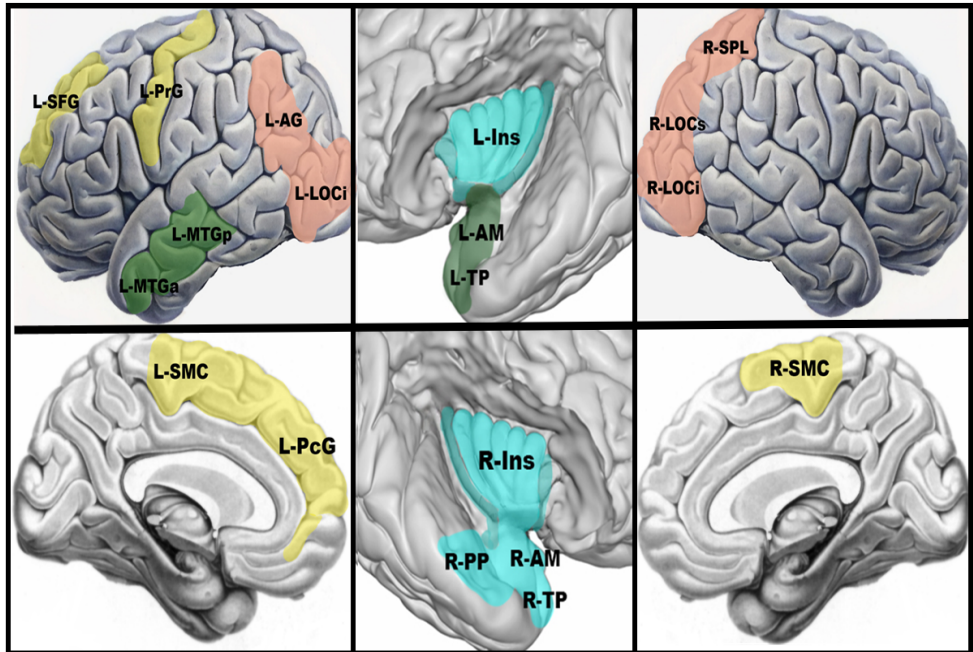
Özellikle PCA’nın birinci bileşeni, tutulumların “**Default Mode**”, “**Frontoparietal**” ve “**Language**” ağlarındaki katkılardan yüksek düzeyde etkilendiği izlenimini vermektedir. Bu ayrışma, alt tiplerin fonksiyonel alanlara özgül tutulum karakteristiklerini yansıttığını desteklemektedir.

Analizler doğrultusunda elde edilen paternlerin yayılım alanları şekil 3 ve şekil 4'te gösterilmiştir.

Şekil 3



Şekil 4



5.5 Rekürrens

IDH-mutant glial tümörlerde nüks mutlaktır. Bu nedenle çalışmamızda, 253 astrositom ve 135 oligodendrogliom hastasının verileri kullanılarak 5 ve 10 yıllık dönemlerdeki rekürrens (nüks) oranları değerlendirildi. Astrositom hastalarında rekürrens gelişen ve gelişmeyen bireyler arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmadı (ortalama yaş ~35 yıl). Oligodendrogliomlarda ise rekürrens gelişen hastalar, gelişmeyenlere kıyasla daha gençti (38 yaş vs. 42 yaş). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, her iki tümör tipinde de erkek hastalarda rekürrens oranı kadınlara göre bir miktar daha yüksek olmakla birlikte fark belirgin değildi.

5.5.1 Rekürrens Oranları

Astrositomlarda:

- 5 yıl içinde **%25,7** oranında (65/253) rekürrens görüldü.
- 10 yıl içinde bu oran **%34,8'e** (88/253) yükseldi.

Oligodendrogliomlarda:

- 5 yıl içinde **%13,3** (18/135) oranında rekürrens vardı.
- 10 yıl sonunda bu oran **%25,2'ye** (34/135) ulaştı.

Bu sonuçlar, her iki tümör tipi için de beklendiği şekilde zamanla nüks oranlarının belirgin şekilde arttığını gösterdi. Oligodendrogliomlarda erken dönemde rekürrens oranı daha düşük olsa da, 10 yıl sonunda astrositomlarla fark azalmaktadır.

5.5.2 Grade ve Rekürrens İlişkisi

Astrositomlar (n=253):

- Grade 2:
 - 5 yıl içinde rekürrens oranı: **%32,0** (41/128)
 - 10 yıl içinde rekürrens oranı: **%45,3** (58/128)

- Grade 3:
 - 5 yıl: **%17,3** (17/98)
 - 10 yıl: **%22,4** (22/98)
- Grade 4:
 - 5 yıl: **%25,9** (7/27)
 - 10 yıl: **%29,6** (8/27)

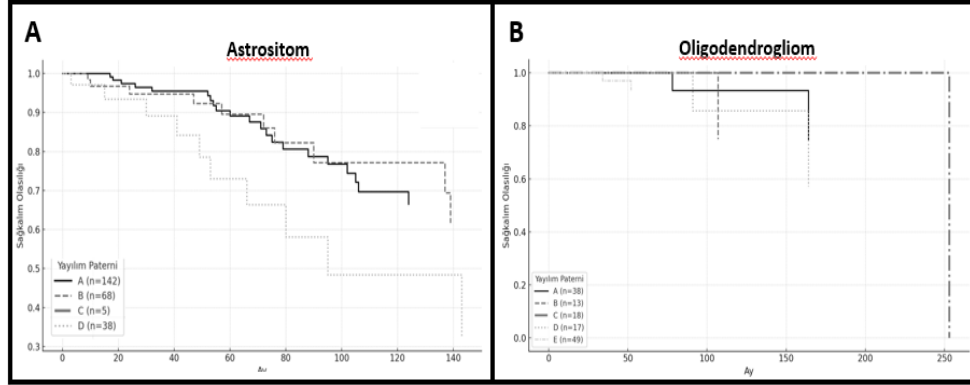
İlginç olarak, Grade 2 hastalarda erken ve geç dönem rekürrens oranları daha yüksektir. Bu durum, Grade 2 hastaların sağkalım sürelerinin daha uzun olması nedeniyle nüks için daha fazla zaman tanıyan bir "istatistiksel bias" (uzun yaşam süresine bağlı rekürrens etme olasılığı artışı) ile açıklanabilir.

Oligodendrogliomlar (n=135):

- Grade 2:
 - 5 yıl: **%19,8** (16/81)
 - 10 yıl: **%34,6** (28/81)
- Grade 3:
 - 5 yıl: **%3,7** (2/54)
 - 10 yıl: **%11,1** (6/54)

Benzer şekilde oligodendrogliomlarda da Grade 2 olgular daha yüksek rekürrens oranlarına sahiptir. Bu da daha uzun sağkalım sürelerinin etkisiyle açıklanabilir. Grade 3 tümörlerin daha agresif seyretmesi, erken mortalite nedeniyle rekürrens gelişmeden izlem dışı kalmalarına yol açıyor olabilir. Bu durumda oluşan analitik yanlılığı (istatistiksel bias) gidermek için Kaplan-Meier analizleri yapılmıştır. (grafik 15)

Grafik 15



5.5.3 Yayılım Paterni ile Rekürrens İlişkisi

Astrositomlarda:

1. **Olfaktosentrik** patern en yaygın yayılım şekliydi. Bu grupta:

➤ 5 yılda **%28,2** (40/142) ve 10 yılda **%35,9** (51/142) rekürrens izlendi.

2. **Sensorimotor** patern:

➤ 5 yılda **%20,6** ve 10 yılda **%36,8** rekürrens oranı görüldü.

3. Sol meiotemporal paterninde oranlar daha düşüktü: 5 yılda %26 ve 10 yılda %29 rekürrens görüldü.

4. Parieto-okspital patern az sayıda olgu içermesine rağmen, bu grupta da rekürrens görüldü.

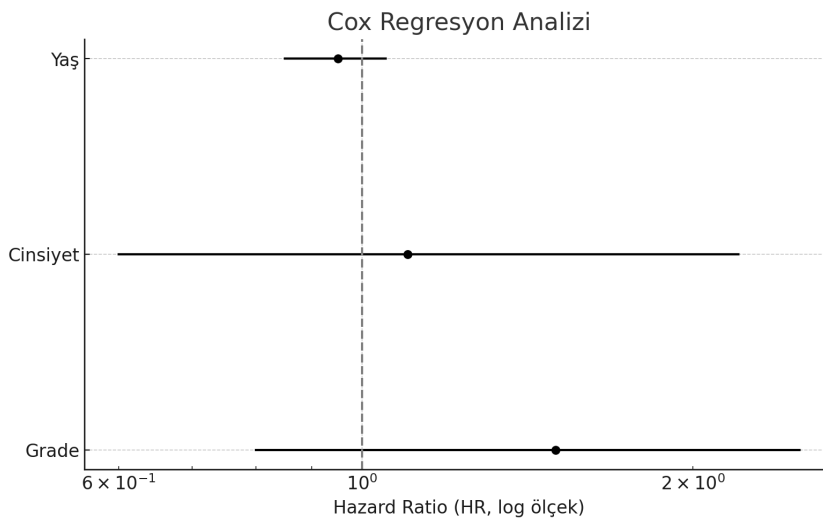
Oligodendrogliomlarda:

- Düşük yayımlı fokal patern: 5 yılda %13 ve 10 yılda %26 rekürrens görüldü.
- Bilateral DMPFC patern: 5 yılda %6 ve 10 yılda %18 rekürrens görüldü.
- Frontal operkular patern: 5 yılda %29 ve 10 yılda %35 rekürrens görüldü.
- Daha yaygın hemisferik paternlerde de %30 civarında rekürrens saptandı.

Astrositom grubundaki olfaktosentrik ve sensorimotor paternler, 5 yıl içinde diğer paternlere kıyasla daha sık nüks ile ilişkilendirilmiştir. Oligodendrogliomlarda ise frontal operkular ve sol parietal paternler benzer şekilde erken dönemde daha yüksek rekürrens oranları göstermiştir.

Çalışmamızda yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizi, özellikle “tümör grade” değişkeninin genel sağkalım üzerinde bağımsız ve anlamlı olumsuz etkileri olduğunu ortaya koymuştur (**HR: 1.57, %95 GA: 1.02–2.43; p=0.04**). Bu bulgular, rekürrens gelişiminin sadece klinik nüks olarak değil, literatürde daha önce belirtildiği üzere tümörün biyolojik agresifliğinin artışı yansıtan bir belirteç olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (118). Tümörün grade artışının sağkalımı olumsuz yönde etkilemesi de, mevcut sınıflamasında (DSÖ 2021) moleküler ve histopatolojik düzeyde yapılan sınıflamanın klinik karşılığını doğrular niteliktedir (34). Buna karşın, yaş (**HR: 1.01; p=0.41**) ve cinsiyet (**HR: 1.15; p=0.65**) gibi demografik değişkenler sağkalım açısından anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Rekürrens riski fazla olan hastalarda ilk tedavi sırasında agresif kontrol sağlanması ve adjuvan stratejilerin değerlendirilmesi gerektiği görülmüştür. Bu nedenle, yüksek gradeli ve rekürrens gelişimi olan hastalarda daha agresif, erken ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin uygulanması önerilmektedir.

Grafik 16



6. TARTIŞMA

Beyin tümörlerinin anlaşılması ve sınıflandırılması süreci, 19. yüzyılın sonlarında başlamış ve modern tıbbın gelişmesiyle birlikte günümüze kadar evrilerek devam etmiştir. Bu sınıflama sistemi, günümüzde dahi nihai formuna ulaşmamış olup, hâlen yoğun bilimsel araştırmalar devam etmektedir. Bu süreç boyunca, bilgi birikimi ve her dönemdeki teknolojik imkânların katkısıyla günlük klinik uygulamalarda kullanılmak ve pratiğin devamlılığını sağlamak üzere çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir.

Beyin dokusundan kaynaklanan tümörler olarak bilinen glial tümörlerin daha iyi prognozlu alt tipi, IDH mutant gliomlardır. Bu tümörler; genç erişkinlerde görülen, hemisferik ve subkortikal yerleşimli, köken aldıkları beyin dokusunun histolojik özellikleriyle benzerlik gösteren, infiltratif yayılım gösteren ve glioblastoma gibi yüksek gradeli glial tümörlere kıyasla daha yavaş ilerleyen, ancak zamanla malign transformasyon gösterebilen yapılardır (2). Önceki sınıflandırmalarda IDH mutant gliomlar yerine kullanılan “düşük gradeli glial tümör (DGG)” terimi, tanı anında malin histolojik veya radyolojik özellikler göstermeyen gliomları tanımlamak amacıyla kullanılmıştır.(46)

Bu tümörler; spesifik tümör antiteleri, görüldükleri yaş grubu, anatomik yerleşimleri ile patolojik ve moleküler-genetik özelliklerinden oluşan üç parametre ile tanımlanır. (2). 2021 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırması ile birlikte “DDG” terimi resmi olarak kullanım dışı bırakılmış ve yerine “IDH mutant gliomlar” tanımı getirilmiştir (33). Bu tarihten itibaren, düşük gradeli glial tümörler iki ana grupta sınıflandırılmaktadır: Astrositom, IDH-mutant ve Oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q-kodelesyonlu (33).

Beyin tümörlerini tanımak ve doğru şekilde sınıflandırmak için fonksiyonel ve sitoarkitektürel yapısı üzerine çalışmalar nörobilimcilerin temel uğraşlarından olmuştur. Bunların en önde gelenlerinden M.Marsel Mesulam’ın 1990 yılında başlattığı çalışmalar ile öne sürdüğü beyin organizasyonuna dair yaklaşımı, özellikle bilişsel işlevlerin hiyerarşik olarak organize olduğu fikrine dayanır (47, 48). M.

Mesulam, nörobilimde “fonksiyonel ağlar (functional networks)” kavramını ilk sistematik şekilde tanımlayan ve beynin bağlantısal anatomisi üzerine çalışan öncülerdendir (48). Mesulam, özellikle kortikal alanları bilgi işleme düzeyleri ve bağlantısallıklarına göre sınıflandırmıştır. Buna göre kortikal yapılar aşağıdaki 5 hiyerarşik gruba göre organize edilmiştir (48):

1. **“Modality-Specific Areas” (Primer Duyusal ve Motor Alanlar)**

Tanım: Tek bir duyusal ya da motor modaliteye özgü bilgi işleme alanlarıdır.

2. **“Unimodal Association Areas”**

Tanım: Tek bir modaliteye ait bilgileri daha ileri düzeyde analiz eden alanlardır.

3. **“Heteromodal Association Areas”**

Tanım: Birden fazla modaliteden gelen bilgilerin bütünleştirildiği, anlam çıkarma, karar verme gibi karmaşık bilişsel işlevlerin yürütüldüğü alanlardır.

4. **“Paralimbic Areas”**

Tanım: Limbik sistem ile heteromodal alanlar arasında geçiş sağlayan, sosyal ve duygusal bilgileri işleyen kortikal yapılardır.

5. **“Limbic High-Order Areas”**

Tanım: Öznel deneyim, benlik algısı, otobiyografik bellek ve değer temsili gibi karmaşık içsel süreçlerle ilişkili alanlardır.

Mesulam’ın beyin organizasyonuna dair teorik çerçevesiyle eş zamanlı olarak, nörogörüntüleme alanında da devrim niteliğinde teknolojik gelişmeler yaşanmıştır. Seiji Ogawa’nın 1990 yılında fonksiyonel manyetik rezonans (fMR) görüntüleme yöntemini ilk kez tanımlaması, beyin işlevlerini non-invaziv olarak inceleme olanağını sağlamıştır (49). Bu yöntem temel oluşturan kan oksijen düzeyine duyarlı (BOLD—Blood Oxygen Level Dependent) sinyal değişimleri, sinirsel aktiviteye bağlı olarak ölçülebilmektedir. Takiben, Bharat Biswal’ın 1995 yılında gerçekleştirdiği öncü çalışma, dinlenim hâlindeki BOLD sinyal dalgalanmalarının analizine dayanan fonksiyonel bağlantılı fMR “fcMRI” tekniğini ortaya koymuştur (50). Bu yaklaşım, istirahatte dahi beyin bölgeleri arasında işlevsel bağlantıların sürdüğünü göstermiş ve bilişsel işlevler için özelleşmiş ağların haritalanmasına olanak tanımıştır (2, 50). Araştırmacılar fcMRI’ı kullanarak, duyusal, motor ve bilişsel işlevleri kontrolünden sorumlu kortikal ağları tanımlamışlardır (51).

Fakat bu çalışmalarda da görüldüğü üzere, "dinlenen" beynin asla gerçekten tam olarak dinlenmediği yönündeki sezgisel kavram yapılan “Resting State fMRI” tetkikleri ile beraber kesinleşti (50). Resting state fMR (rs-fMRI ya da R-fMRI) veya “task-independent fMRI / task-free fMRI” beyin komutlu bir görev gerçekleştirmediğinde dinlenme veya görevden uzak bir durumda meydana gelen bölgesel etkileşimleri değerlendirmek için kullanılan bir fonksiyonel manyetik rezonans (fMR) görüntüleme yöntemidir. Bu teknikler kullanılarak beynin herhangi bir komut almadığı zamanlarda aktif olan bazı beyin ağlarının olduğu tanımlanmıştır. Buna göre bu dinlenme anında aktif olan yedi ağ bölgesi fonksiyonlarına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır (52):

1. *Visual Network (VN)*
2. *Somatomotor Network (SMN)*
3. *Dorsal Attention Network (DAN)*
4. *Ventral Attention Network (VAN)*
5. *Limbic Network (LN)*
6. *Frontoparietal Control Network (FPCN)*
7. *Default Mode Network (DMN)*

Harvard-Oxford beyin parselizasyonu, beynin anatomik ve fonksiyonel bölgelerinin sistematik bir şekilde sınıflandırılmasına yönelik önemli bir atlas olarak 2005 yılında yayınlanmıştır (53). Bu çalışma, beynin kortikal ve subkortikal yapılarını işlevsel bir biçimde haritalamak amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) verilerinden yararlanmıştır. Oxford ve Harvard üniversitelerinin işbirliğiyle geliştirilen bu parselizasyon, beynin belirli bölgelerinin fonksiyonel rollerini anlamamıza olanak sağlamaktadır. (53)

Çalışmamızda değerlendirilen tüm tümörler bu 3 temel çalışmaya uygun olarak analiz edilmiştir.

6.1 Epidemiyoloji

IDH mutant gliomlar, genel popülasyonda oldukça nadir görülen tümörler arasında yer almaktadır. İnsidansa ilişkin kesin, nüfusa dayalı veriler sınırlı olmakla birlikte, IDH mutant glial tümörlerin yıllık insidansı 100.000 kişide yaklaşık 6–8 vaka olarak bildirilmektedir (54). Astrositomlar (tüm gradeler birlikte değerlendirildiğinde), yılda 100.000 kişide 0,5-1 oranında görülürken; oligodendrogliomlar bu oranlara kıyasla daha nadir olup, 100.000 kişide yaklaşık 0,2–0,4 oranında saptanmaktadır (54). Oligodendrogliomlar, tüm primer beyin tümörlerinin yaklaşık %4–5’ini ve düşük gradeli gliomların %15–20’sini oluşturmaktadır (54). CBTRUS (“Central Brain Tumor Registry of the United States”) verilerine göre gliomlar, tüm merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin yaklaşık %22,9’unu oluşturmaktadır (55). En sık görülen glial tümör olan “Glioblastom”, tüm kötü huylu beyin ve diğer MSS tümörleri arasında en sık görülen histopatolojik alt tip olup, tüm beyin tümörlerinin %14’ünü ve kötü huylu MSS tümörlerinin %51,5’ini temsil etmektedir (55).

IDH mutant gliomlar veya düşük gradeli gliomların Türkiye’deki insidansı konusunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, beyin tümörleri Türkiye’de en sık görülen 9. kanser türü olarak bildirilmektedir (56). Yaş gruplarına göre dağılım incelendiğinde, 20–24 yaş grubundaki kanserlerin %5,4’ünün ve 25–49 yaş arasındaki kanserlerin %5,2’sinin santral sinir sistemi kökenli olduğu görülmektedir (56).

IDH mutant gliomlar ise özellikle genç erişkinlerde görülen tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2021 sınıflandırmasına göre, grade 2–3 IDH mutant astrositomlar için bildirilen medyan yaş 38’dir(33). Oligodendrogliomlar, astrositomlara kıyasla daha ileri yaşlarda ortaya çıkma eğilimindedir (2, 9, 33). grade 4 IDH mutant astrositomların ise daha ileri yaşlarda tanı aldığı bildirilmiştir (2, 33). Pediatrik yaş grubunda IDH mutant gliomlara nadiren rastlanır; 0–9 yaş aralığındaki gliomların yalnızca %0,5’i ve 10–20 yaş aralığındakilerin %16,1’i bu tümör grubuna girmektedir (33).

Literatürde, IDH mutant tümörlerin insidansında zaman içinde anlamlı bir artış tanımlanmamıştır (2,33, 54, 55). Mevcut çalışmamızda elde edilen bulgular da DSÖ verileri ile uyumlu olarak benzer bir yaş ve dağılım profili ortaya koymuştur (Bkz: “Bulgular”).

Gliomların çevresel faktörlerden etkilendiği; coğrafya, ırk ve cinsiyet dağılımının homojen olmadığı bilinmektedir. IDH mutant glial tümörler, Kuzey Amerika (Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada), Kuzey Avrupa ülkeleri (Danimarka, Finlandiya, Norveç) ve Avustralya gibi gelişmiş ülkelerde daha yüksek insidansa sahiptir (55). Buna karşılık, Asya ülkeleri (özellikle Hindistan, Filipinler ve bazı Güneydoğu Asya bölgeleri) gibi gelişmekte olan bölgelerde insidans daha düşüktür (57). Yapılan epidemiyolojik araştırmalar, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında oligodendrogliom insidansında yaklaşık iki ila dört kat fark olabileceğini göstermektedir (55). Bu farklılıkların nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik yatkınlık, çevresel faktörler, tanı imkanları ve doğru raporlama yeterliliğindeki farklılıklar etkili olabilecek başlıca etkenler arasında sayılmaktadır.

6.2 Etiyoloji

IDH mutant glial tümörlerin etiyojisi hem endojen hem de eksojen faktörlerin kompleks bir etkileşimini içermektedir.

Endojen faktörler arasında en önemlilerinden biri, *IDH* genlerinde meydana gelen mutasyonlardır. *IDH1* ve *IDH2* enzimleri, hücresel enerji üretiminde görev alan sitrik asit döngüsünde kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle *IDH1* geninde görülen R132H mutasyonu, hücresel metabolizmada önemli değişikliklere yol açarak α -ketoglutaratın 2-hidroksiglutarat (2-HG) adı verilen onkometabolite dönüşmesine neden olur (59). Bu metabolitin artan düzeyleri, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarında anormal değişiklikler yaratarak epigenetik düzensizlikleri tetikler ve sonuç olarak tümör oluşum sürecini başlatabilir (58,59).

Endojen faktörler arasında gliomlarda en iyi bilinen faktör atopik bünyedir (28). Atopinin IDH-mutant gliom gelişimi üzerindeki etki mekanizması

bilinmemekle birlikte, atopisi olan IDH-mutant gliom hastalarının tedavi sonrası sağ kalımlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (60).

Endojen faktörler arasında hormonların rolü de araştırılmıştır. Özellikle östrojen ve progesteron gibi cinsiyet hormonlarının, glial hücrelerin proliferasyonu üzerinde etkileri olduğu ve bu hormonların anormal düzeylerinin glial tümör gelişimini teşvik edebileceği ileri sürülmüştür (61). Ayrıca immün sistem düzensizlikleri, otoimmün hastalıklar ve kronik inflamasyonun da glial tümör oluşumunda potansiyel rol oynadığı bildirilmiştir (62).

Farklı hasta yaşları, cinsiyet dağılımı ve klinik sonuçlar, IDH mutasyonu taşıyan ve taşımayan (“wild-type”) gliomların farklı hücresel etiyolojik ve patogenetik mekanizmalara sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu tümörlerin köken aldığı hücresel grubu anlamak için, kaynak aldıkları lokalizasyonlar araştırılmıştır. Kliniğimizde ameliyat olan hastalar incelendiğinde IDH “wild type” glioblastomalarla karşılaştırıldığında, IDH-mutant gliomların frontal lob yerleşimi göstermeye belirgin bir eğilim sergilediği saptanmıştır. Bu bulgu, IDH-mutant gliomların frontal lobda bulunan ya da bu bölgeye göç eden öncü hücrelerden kaynaklanabileceği hipotezini desteklemektedir (33, 63, 64). Ayrıca, bu belirgin frontal lob yerleşimi, yalnızca hominoidlerde bulunan ve insan ön beyinde glutamat dönüşümünü kolaylaştıran bir enzim olan GDH2’yi kodlayan GLUD2 geninin frontal bölgeye özgü ifadesi ile ilişkili olabilir (65). GDH2 aktivitesinin, IDH mutasyonuna bağlı metabolik değişiklikleri kısmen telafi ederek IDH-mutant astrositomların erken evre büyümesini kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür (65). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, IDH-mutant gliomların farklı bir öncü hücre popülasyonundan gelişmiş olabileceği düşünülmektedir; ancak bu hipotez, tümör gradeleri arasında henüz kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır.

Genetik yatkınlık, glial tümör oluşumunda önemli bir diğer faktördür. Gliomların ailesel geçişini araştıran “*Gliogene Konsorsiyumu*” tarafından yapılan analizlerde, gliomların büyük bir kısmının sporadik olduğu, ancak yaklaşık %5’inin ailesel kökenli olabileceği (aynı ailede birden fazla gliom tanısı almış birey bulunması ile) ortaya konmuştur (66). Ailesel temelli gliomu olan bireylerde tespit edilen tümörlerin genellikle aynı moleküler alt tipe sahip olduğu bildirilmiştir (66).

Genetik yatkınlık, kanser gelişme riskini önemli ölçüde artıran tek bir genin katıldığı Mendelian kalıtım şeklinde olabileceği gibi; çok sayıda genetik değişikliğin, çevresel faktörlerle birlikte etkili olduğu poligenik kalıtım biçiminde de görülebilir. Gliom gelişimine neden olan birçok Mendelian geçişli sendrom tanımlanmıştır; ancak bunların yalnızca bir kısmı IDH-mutant gliomların gelişiminde rol oynamaktadır. Genetik sendromlara örnek olarak Li-Fraumeni sendromu, Ollier hastalığı/Mafucci sendromu, Nörofibromatozis tip 1 ve Turcot sendromu gliom riskini belirgin şekilde artıran durumlardır (61).

Poligenik kalıtım da gliom gelişimi açısından önemli bir rol oynamaktadır. Bu kalıtım biçimi, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS, Genome-Wide Association Studies) kullanılarak analiz edilmiş ve gliom yatkınlığına yol açan çok sayıda tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır (41, 68). Bu SNP'ler arasında en güçlü ilişki, 8q24.21 bölgesinde yer alan CCDC26 (rs55705857) polimorfizmi ile gösterilmiştir (69, 71). 2016 yılında kliniğimizde gerçekleştirilen ve 285 gliom hastası ile 847 kontrol bireyi üzerinde yapılan çalışmada, rs55705857 varyantının Türkiye'de görülme sıklığı %1,7 olarak bulunmuş ve bu varyantın astrositom gelişim riskini 9,3 kat, oligodendrogliom gelişim riskini ise 12,3 kat artırdığı gösterilmiştir (69).

En güçlü ikinci polimorfizm ise, TP53 (rs78378222) varyantı olup, tüm gliom türlerinin gelişim riskini yaklaşık 2,7 kat artırmaktadır (70). Her ne kadar bu polimorfizmlerin bireysel etkileri sınırlı olsa da, binlercesinin ortak etkisi (poligenik risk skoru) gliom riskini Mendelian kalıtımda olduğu kadar belirgin biçimde artırabilmektedir. Bu doğrultuda, gliom vakalarının yaklaşık %25'inin poligenik risk faktörleri sonucu geliştiği kabul edilmektedir (68)

Eksojen faktörler arasında iyonlaştırıcı radyasyona maruziyet, IDH-mutant gliom gelişmesinde kanıtlanmış tek önemli risk faktörüdür (72). Özellikle çocukluk çağında uygulanan radyoterapi veya çevresel radyasyona maruz kalma, gliom gelişim riskini anlamlı şekilde artırmaktadır (72). Fakat bu tümörlerde IDH mutasyonu görülmemektedir (33). İyonizan radyasyona maruz kalma sonrasında en sık görülen gliom türü glioblastom olup, diğer gliomlar çok nadiren gözlenmektedir (28).

Elektromanyetik alanların –cep telefonu ilişkili radyofrekans dalgaları gibi– glial tümör riski üzerindeki etkisi araştırılmıştır; ancak bu konuda henüz kesin bir sonuç elde edilmemiştir (73). Diğer potansiyel risk faktörleri; diyet, virüsler, kafa travması, hormonlar, antihistaminikler ve NSAID’ler gibi etmenler de incelenmiş olsa da, bunlarla IDH-mutant gliom gelişimi arasında net bir ilişki bulunamamıştır (28, 74, 75).

Kimyasal ajanlara kronik maruziyet, özellikle pestisitler ve solventler gibi maddelerin glial tümör oluşumu üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar bulunmaktadır (76). Kimyasallar arasında gliom gelişimi ile kesin ilişkisi gösterilebilen tek bileşik grubu haloalkenlerdir (77). 2022 tarihli bir çalışmada, IDH-mutant gliom hastalarının genetik analizlerinde, kumaşların yanmaz hale getirilmesi için kullanılan haloalkenlerin oluşturduğu özgün bir genetik imzanın varlığı tespit edilmiştir (78). Yoğun haloalken maruziyeti olan itfaiyecilerle yapılan bir diğer çalışmada, glioma öncüsü genetik imzanın değiştiği gösterilmiştir(79).

Sonuç olarak, IDH-mutant glial tümörlerin etiyolojisi; endojen genetik ve epigenetik faktörler ile çevresel ve yaşam tarzı ile ilişkili eksojen faktörlerin karmaşık etkileşimine dayanmaktadır. Bu faktörlerin ayrıntılı şekilde anlaşılması, gliom gelişiminin önlenmesi ve daha etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

6.3 Patogenez

IDH-mutant gliomların köken aldığı hücreler, uzun yıllardır yürütülen araştırmalara rağmen kesin olarak ortaya konulamamıştır. Mevcut bulgular, bu tümörlerin oligodendrosit-progenitör hücrelerinden veya nöral prekürsör hücrelerinden köken alabileceğini düşündürmektedir (80).

Tek hücreli RNA dizileme teknolojileri, IDH-mutant gliomların astrositik, oligodendrogial, çeşitli nöral progenitör ve immün hücrelerden oluşan karma bir hücre popülasyonu içerdiğini ortaya koymuştur (81). Astrositomlar ve oligodendrogliomlar benzer progenitör hücre hiyerarşileri oluşturmalarına rağmen, aralarındaki temel farklılıklar, onkojenik mutasyonlar ve immün hücre infiltrasyonu

ile şekillenen tümör mikroçevresi tarafından belirlenmektedir (82). Bu farklılıkların, hücre farklılaşmasını düzenleyen kromatin erişilebilirliği (“chromatin accessibility”) profillerindeki değişiklikler ve buna bağlı olarak kodlanmayan RNA'ların (“non-coding RNAs”) ekspresyon düzeylerindeki farklılıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (81).

6.3.1 Moleküler Patogenez:

IDH mutasyonları, gliomların patogenezinde yalnızca moleküler bir tanı aracı olmanın ötesinde, tümör hücresinin metabolizmasını, epigenetik yapısını ve mikrosistemle olan ilişkisini derinden etkileyen temel bir faktördür. Bu mutasyonların neden olduğu epigenetik ve metabolik yeniden programlama, IDH-mutant glial tümörlerin benzersiz biyolojisinin anlaşılmasını sağlar ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli rol oynar (38, 40, 83).

IDH-mutant glial tümörler olarak bildiğimiz astrositom ve oligodendrogliomların temel moleküler genetik özelliği *IDH1/2* mutasyonlarıdır. İzositrat dehidrogenaz-1 (*IDH1*) sitoplazmada redox reaksiyonları için NADPH üreten, izositrat dehidrogenaz-2 (*IDH2*) ise mitokondride Krebs siklusunda rol alan metabolik enzimlerdir. Mutasyonlar, “hotspot” olarak isimlendirilen çok spesifik noktalarda (*IDH1*-R132 ve *IDH2*-R172) gözlenir ve enzimin fonksiyonunu değiştirir (38). Mutasyonlar her zaman heterozigottur, yani bir “wild-type” kopya her zaman korunur. Normalde izo-sitrattan, alfa-ketoglutarat oluşturan enzimin mutasyon sonucunda 2-hidroksiglutarat (2-HG) oluşturacak şekilde fonksiyon değiştirdiği kanıtlanmıştır ki bu metabolit IDH mutasyonlarının MR-spektroskopi ile gösterilebilmesinin temelini oluşturur.(38, 58, 84)

2-hidroksiglutarat, mitokondrinin nükleustaki epigenetik değişiklikleri kontrol etmesini sağlayan bir sinyal molekülüdür. Mutasyon sonrasında 2-HG birikimi, CpG adalarındaki metilasyonun artmasına neden olarak gliomlara özgü bir metilasyon fenotipi olan G-CIMP (glioma-CpG island methylator phenotype) oluşumuna yol açar.(40, 85) Bu epigenetik profil, özellikle tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonel baskılanması ile tümör oluşumunu destekler. G-CIMP, IDH-mutant tümörlerin tanısal ve prognostik ayırıcı özelliklerinden biridir.(35, 40, 85)

IDH-mutant gliomların ilerlemesi genellikle ek genetik olaylarla desteklenir.

- Oligodendrogliomalarda: **1p/19q kodelesyonu** ve **TERT** promotör mutasyonları sık görülür.
- Astrositomlarda: **ATRX kaybı** ve **TP53** mutasyonları ile ilişkilidir.

Bu değişiklikler, IDH mutasyonlarının oluşturduğu biyolojik zemin üzerinde tümörün invazyon, proliferasyon ve tedaviye direnç özelliklerini şekillendirir. (31,86)

IDH mutasyonları, hücreleri farklılaşmadan alıkoyarken, aynı zamanda hipoksik koşullarda hayatta kalmalarını kolaylaştıran bir metabolik adaptasyon sağlar (87). 2-HG(2-hidroksiglutarat), HIF-1 α stabilizasyonunu etkileyerek vasküler proliferasyon ve anaerobik glikoliz gibi adaptif mekanizmaları da tetikleyebilir (80). Ayrıca 2-HG'nin T hücre aktivitesini baskılayabildiği, bu nedenle immünoterapilere karşı duyarsız bir tümör mikrosistemi yaratabileceği gösterilmiştir (86, 89).

Gliomların moleküler genetik karakteristikleri arasında mutasyonlar ve kopya sayı değişiklikleri yer almaktadır. Kopya sayı değişikliklerinin oluşum mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, mutasyonların gelişiminde DNA hasar tamir eksikliğinin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu durumun en iyi örneği, immünohistokimya ile saptanan ve genç bireylerde daha sık görülen Lynch sendromu veya “constitutional mismatch repair deficiency” olarak bilinen durumdur (90). Bu kalıtsal “mismatch repair” enzim (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) mutasyonlarına, sonradan (somatik) DNA replikasyonunun doğruluğundan sorumlu Polimeraz-epsilon (POLE) enzim mutasyonlarının eklenmesiyle, IDH-mutant gliomlarda “hipermutant fenotip” olarak adlandırılan bir tablo gelişir (91, 92). Hipermutant fenotip, çok yüksek sayıda mutasyon varlığı ile karakterizedir ve temozolomid tedavisine karşı dirençle ilişkilidir. Ayrıca temozolomid kullanımı da zamanla hipermutant fenotipin gelişimine katkıda bulunabilmektedir (91).

Ayrıca IDH-mutant gliomlarda genetik riski belirgin şekilde artıran rs55705857 tek nükleotid polimorfizminin işleyiş mekanizmalarından birinin MYC onkogeninin ekspresyonunu artırması olduğu gösterilmiştir (69). MYC onkogeninin, gliom gelişimi ve progresyonunda önemli bir rol oynadığı da yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (69).

6.3.2 Doğal Seyir ve İnvazyon Paterni

Günümüze kadar yapılan çalışmalar ve klinik gözlemler, gliomların anatomik yerleşimlerinin rastgele olmadığını ortaya koymuştur. Gliomların belirli sitoarkitektonik alanlarda daha sık lokalize olduğu ilk kez 1932 yılında Philipp Schwartz ve Berthold Ostertag tarafından gösterilmiş; bu bulgular daha sonra Klaus Zülch tarafından doğrulanmıştır (7, 8, 9).

IDH-mutant gliomların da spesifik anatomik bölgeleri tercih ettiği hipotezi, 2018 yılında kliniğimizde yapılan bir çalışma ile desteklenmiştir (3). Buna göre, IDH-mutant astrositomlar en sık frontal lobda, özellikle de silvian fissür çevresinde yerleşim göstermektedir (3, 67). IDH-mutant oligodendrogliomların ise yaklaşık dörtte üçü frontal lobda lokalizedir (3). İnsula bölgesinde yerleşen gliomların büyük çoğunluğu IDH-mutant astrositomlar olup, bu bölgede oligodendrogliomlara daha nadir rastlanmaktadır (3). Oksipital lobda IDH-mutant gliomların görülmesi ise oldukça nadirdir ve talamus gibi derin yapılar bu tümörler için tipik yerleşim bölgeleri değildir (3). Ayrıca, infratentorial yerleşimli IDH-mutant gliomların daha agresif seyirli ve farklı biyolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (67).

Bu tümörlerin anatomik kökenlerinin; invazyon özellikleri ile ilişkisi üzerine yapılan ilk gözlemler M.G. Yasargil tarafından ortaya konmuştur. Yasargil'e göre, IDH-mutant gliomlar daha sık olarak assosiyatif kortikal alanlarda yerleşmektedir (10). Buna göre gliomlar öncelikle, filogenetik olarak daha genç kabul edilen kortikal bölgelerden kaynaklanıp tümör gelişiminin ilk evrelerinde köken aldıkları filogenetik kompartman sınırları içinde kalırlar (10). Ancak tümörün ilerleyen safhalarında bu kortikal sınırların ötesine geçebilirler (10). Daha sonra H. Duffau tarafından yapılan çalışmalarda, assosiyatif korteks bölgelerinin tutulmasının, prefrontal korteksin geç miyelinizasyonu ile nedensel bir bağlantısının olabileceği öne sürülmüştür (94).

IDH-mutant glial tümörler, subkortikal beyaz cevherde ilk öncüleri adolesan yaşlarda başlayan ve zamanla progrese olan infiltratif tümörler olarak kabul edilmektedir (6, 94). İnfiltrasyon, tümörün ilerleyen aşamalarına kadar esas olarak beyaz madde yolakları boyunca gerçekleşmekte olup, infiltrasyon kapasitesi bireyler arasında belirgin varyasyonlar göstermektedir (94, 95).

DSÖ 2021 sınıflandırma kılavuzu, astrositomlar için belirgin yerleşim bölgelerinden açıkça bahsetmemekte; buna karşın oligodendrogliomaların yerleşim bölgelerinin daha net tanımlandığını belirtmektedir (33). Amerika Birleşik Devletleri Merkezi Beyin Tümörü Kaydı (CBTRUS) verilerine göre, histolojik olarak tanımlanmış oligodendrogliomaların %59'u frontal lobda, %14'ü temporal lobda, %10'u parietal lobda ve %1'i oksipital lobda yer almaktadır (54). Genetik olarak tanımlanmış 470 grade 3 oligodendroglioma vakasının değerlendirildiği Fransız ulusal POLA çalışmasında ise bu oranlar sırasıyla %62 frontal, %16 temporal, %15 parietal ve %6 oksipital yerleşim olarak bildirilmiştir (34).

IDH-mutant gliomlar, nadir durumlarda gliomatozis serebriyi andıran yaygın intraserebral yayılım gösterebilir (33). Leptomeningeal yayılım ve multifokal tutulum ise özellikle tümör rekürrensinde, nadiren gözlemlenmektedir. Kendi serimizde taranan 461 hasta arasında yalnızca 2 multifokal IDH-mutant glial tümör vakasına rastlanmıştır (%0,04)

IDH-mutant glial tümörler başlangıçta yavaş seyirli olmakla birlikte, tümör grade ile orantılı olarak progresif büyüme gösterirler. Büyümenin erken evrelerde oldukça yavaş olması nedeniyle, sık aralıklarla yapılan manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde tümör fark edilmeyebilir. Volumetrik analizler, bu büyüme hızını güvenilir şekilde saptamak için etkili bir yöntemdir (97). Progresif büyüme sürecinde, tümörler yerleşik oldukları fonksiyonel ağlara bağlı ak madde traktusları boyunca invazyon gösterirler (94, 98). IDH-mutant gliomlarda bu invazyon, beynin asosiyatif fonksiyonlar için özelleşmiş bağlantı ağları üzerinden gerçekleşmektedir (98).

Yayınladığımız tezimizde, oligodendrogliom ve astrositomların beyin loblarına olan yerleşim eğilimleri karşılaştırıldığında; frontal ve temporal lob tutulumları arasında belirgin farklılıklar tespit edilmiştir. Oligodendrogliomların frontal lobda daha yüksek oranda izlenmesi, bu tümörlerin genellikle daha yavaş büyüyen ve kortikal-subkortikal beyaz cevher geçiş zonunda gelişme eğiliminde olan lezyonlar olmalarıyla ilişkili olabilir. 1p/19q kodelesyonu taşıyan IDH-mutant oligodendrogliomların, frontal lobun prefrontal alanlarındaki nöroglial mikrosistemlere özgü bir tropizm gösterdiği hipotezini desteklemektedir (99).

Çalışmamızda görüldüğü şekilde astrositomların daha sık temporal ve limbik yapılarda izlenmesi, bu bölgelerin gelişimsel olarak nöroepitelyal kökenli progenitor hücrelere daha yüksek oranda ev sahipliği yaptığı tezini de doğrulamaktadır. Temporal lob, nörogenez ve gliogenez sürecinde dinamik bir mikroçevreye sahiptir; bu durum, IDH mutasyonuna sahip astrositik soyların bu bölgede daha sık tutulum göstermesine zemin hazırladığı düşünülmektedir (81, 83).

Parietal lobda izlenen tutulum farkı ise daha düşük sıklıkta olmakla birlikte, oligodendrogliomların diffüz, serebral beyaz cevhere sınırlı infiltrasyon eğilimiyle uyumlu olabilir. Oksipital lobda düşük tutulum oranları her iki grup için de benzer olup, bu bölgenin daha düşük glial hücre yoğunluğu ve farklı nöroglial popülasyonlara sahip olması ile ilişkili olabilir.

Bu bilgiler, IDH-mutant gliomların büyüme paternleri ve yerleşim özelliklerinin, tümör biyolojisi ve klinik davranışı anlamada önemli ipuçları sunduğunu ortaya koymaktadır.

6.3.3 Malin transformasyon

Tüm infiltratif gliomlar, genetik yapıları sürekli değişim gösteren tümörlerdir. İlk olarak Scherer tarafından tanımlanan malign transformasyon süreci, tüm infiltratif gliomlar için evrensel bir kural olarak kabul edilmektedir (4, 16). DNA tamir mekanizmalarındaki eksiklikler nedeniyle, zaman içinde tümörde mutasyon birikimi ve mutasyon hızında artış meydana geldiği kliniğimizce yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (11). Bu sürecin klinik yansıması, tümörün zamanla daha malin formlara dönüşmesi ve tümör içi heterojenitenin gelişmesidir.

6.4 Histopatoloji ve Moleküler-Genetik

IDH-mutant glial tümörlerin tanımlanmasında ve prognozlarının belirlenmesinde histopatolojik, histomorfolojik ve moleküler-genetik özellikler kritik öneme sahiptir. Günümüzde moleküler belirteçler, tanı sürecinde vazgeçilmez bir unsur olarak kabul edilmektedir (33). IDH1/2, ATRX, 1p/19q kodelesyonu ve TERT promotör (TERTp) mutasyonları, immünohistokimya veya moleküler biyolojik

yöntemlerle tespit edilebilmektedir (2). Kliniğimizde, 2012 yılından bu yana tüm erişkin gliom vakalarında bu mutasyonlar için sekanslama yapılmakta olup, bu uygulamanın IDH-mutant gliomların tanısı ve alt tiplenmesinde büyük ölçüde yardımcı olduğu gözlenmiştir.

6.4.1 Astrositom:

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021 sınıflamasına göre, IDH-mutant astrositomlar grade 2, grade 3 ve grade 4 olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (33, 34). Grade 2 tümörlerde sınırlı nükleer atipi görülürken, mitotik aktivite genellikle düşüktür (33). Grade 3 tümörler, artmış hücresel yoğunluk, belirgin nükleer atipi ve artmış mitotik aktivite ile karakterizedir (33). Grade 4 astrositomlar (önceki adıyla IDH-mutant glioblastom), mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz varlığı ile tanımlanır (33, 34). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre grade 4 tümörler, grade 3'lere ek olarak nekroz ve/veya mikrovasküler proliferasyon içermelidir (33). Bununla birlikte, tümör bu histopatolojik özelliklerden herhangi birini göstermese bile, CDKN2A ve/veya CDKN2B genlerinin homozigot delesyonunun saptanması durumunda "IDH-mutant astrositoma grade 4" tanısı konulması gerekmektedir (33).

Astrositomlarda GFAP, OLIG2 ve Vimentin immün boyamalarının pozitif olması beklenir (100, 101). Histopatolojik ve moleküler-genetik yöntemlerle kesin ayrımın yapılamadığı durumlarda, tümörün köken aldığı hücre tipini belirlemek amacıyla metilasyon profillemesi yardımcı bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir (102).

Astrositomların moleküler profilinde sıklıkla ATRX (alfa-talasemi/mental retardasyon sendromu X-bağılantılı) geninde mutasyon ve buna eşlik eden ATRX protein ekspresyon kaybı gözlenir (103). Bu genetik değişim, telomer uzunluğunun korunmasında rol oynar ve sıklıkla p53 gen mutasyonlarıyla birlikte bulunur (104). ATRX immün boyanma kaybının gösterilmesi güçlü bir tanı kriteridir ve IDH1-R132H immün pozitifliği ile birlikte ATRX kaybı saptandığında, başka bir teste gerek kalmadan astrositom tanısı konulabilir (33).

İmmünohistokimya yalnızca en sık görülen IDH1-R132H mutasyonuna spesifiktir; bu nedenle hastaların yaklaşık %20'sinde mevcut olan diğer IDH mutasyonları immünohistokimya ile tespit edilemez (105, 106) Bu durumda, basit ve ekonomik bir yöntem olan Sanger dizileme tercih edilir. Özellikle grade 4 tümörlerde IDH mutasyonunun varlığı, tedavi yaklaşımını ve hastalığın prognozunu dramatik biçimde değiştirdiği için büyük önem taşır.

6.4.2 Oligodendrogliom:

Oligodendrogliomlar, DSÖ 2021 sınıflamasına göre grade 2 ve grade 3 olmak üzere iki gruba ayrılır. Grade 2 tümörler daha uniform hücre yapısına sahipken, grade 3 tümörlerde hücresel pleomorfizm artar, mitotik aktivite belirgindir ve zaman zaman nekroz alanları da izlenebilir (33, 34).

IDH-mutant oligodendrogliomların belirleyici moleküler genetik özelliği, 1p/19q kromozomal kodelesyonudur (41). Bu kodelesyon, tümörün kemoterapiye duyarlılığını artıran önemli bir prognostik belirteçtir. DSÖ 2021 sınıflamasına göre, histomorfolojik olarak oligodendroglioma benzeri bir görünüm yeterli değildir; tanının doğrulanabilmesi için IDH1/2 mutasyonunun ve 1p/19q kodelesyonunun gösterilmesi zorunludur (33).

Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar, TERT (Telomeraz Reverse Transkriptaz) promotör mutasyonlarının da IDH-mutant tümörlerin alt tiplerinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur. Özellikle oligodendrogliomalarda TERT promotör mutasyonu daha sık görülür ve tümörün agresifliği ile ilişkilendirilir (35).

IDH-mutant oligodendrogliomlar, kromozomal ve genetik düzeyde astrositomlara kıyasla daha az sayıda yapısal bozukluk içerirler. Zaman içinde malign dejenerasyon gösterebilseler de, bu tümörlerin spontan olarak glioblastoma dönüşmeleri beklenmez (96).

Ayrıca, epigenetik düzenlemelerdeki değişimler, özellikle DNA metilasyonu, IDH-mutant glial tümörlerin tanısında ve prognostik sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Bu tümörlerin epigenetik profili, histolojik tanımlarla yüksek oranda uyum gösterir ve klinik sonuçları öngörmeye önemlidir (107).

Histopatolojik olarak grade 2 infiltratif gliom tanısı alan hastaların yaklaşık %10'unda ve grade 3 infiltratif gliom tanısı alan hastaların yaklaşık %30'unda IDH1/2 mutasyonları bulunmamaktadır (109). Buna karşılık, bu hastalarda moleküler genetik olarak glioblastomlara özgü bulgular izlenmektedir. Bu bulgular arasında EGFR amplifikasyonu (spesifite: %99,8), kromozom 7 amplifikasyonu ile kromozom 10 delesyonunun birlikte görüldüğü 7+/10- paterni (spesifite: %98), TERT promotör mutasyonu (spesifite: %89,4) veya bu değişimlerin kombinasyonları (spesifite: %99,4) yer almaktadır (108). Bu moleküler değişiklikleri taşıyan hastaların klinik seyirleri, IDH-mutant gliomlara kıyasla belirgin şekilde daha kötü olmaktadır. DSÖ 2021 sınıflamasında, glioblastomlara özgü moleküler bulgular taşıyan bu tümörler “Glioblastom, IDH ”wildtype”, DSÖ grade 4” olarak sınıflandırılmaktadır (33).

IDH-mutant glial tümörlerde histopatolojik ve histomorfolojik özelliklerin yanı sıra moleküler-genetik analizler, tanının doğrulanmasında ve hastaların prognozlarının belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. Ayrıca, bu analizler kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de olanak sağlamaktadır.

6.5 Radyoloji

Modern görüntüleme teknolojileri ve güncel manyetik rezonans (MR) sekanslarının kullanımı, gliomların ayırt edilmesinde yüksek doğruluk ve etkinlik sağlamaktadır. **Astrositomlar**, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens sinyal özelliği gösteren, homojen, infiltratif ve ekspansil karakterde, genellikle beyaz cevher yerleşimli kitleler olarak izlenmektedir (110). Yüksek gradeli astrositomlarda, SWI sekanslarında tümör içi mikrokranamalar, kontrast tutulum ve perfüzyon artışı gözlemlenebilir. Ayrıca, “T2-FLAIR mismatch” olarak tanımlanan görüntüleme bulgusu, astrositomlar için oldukça özgüdür (111).

Oligodendrogliomlar ise astrositomlara kıyasla daha heterojen morfolojik özellikler sergiler; sıklıkla kalsifikasyon odakları içerirler ve karakteristik olarak bulutsu görünümle birlikte hafif, düzensiz kontrastlanma gösterebilirler. MR spektroskopi ile IDH1/2 mutasyonlarına bağlı olarak gelişen 2-hidroksiglutarat (2-HG) düzeylerindeki artış ve tümör metabolizmasındaki diğer değişiklikler tespit edilebilmektedir (2,111).

Kontrast madde tutulumu, DSÖ 2021 grade 2 IDH-mutant astrositomlarda nadiren görülürken, grade 3 ve grade 4 tümörlerde artan sıklıkta saptanmaktadır (34). Özellikle merkezi nekroz etrafında izlenen kontrastlanma paterni, grade 4 tümörler için tipiktir (33). Benzer şekilde, kontrast tutulumu grade 2 oligodendrogliomaların %20'sinden azında görülürken, grade 3 oligodendrogliomaların %70'inden fazlasında mevcuttur ve bu durum genellikle mikrovasküler proliferasyon ile ilişkili olup daha kötü prognozla ilişkilendirilir (112, 113).

6.6 Rekürrens

IDH-mutant glial tümörler, nispeten daha iyi prognoza sahip olmakla birlikte, tüm olgularda zamanla rekürrens geliştiği bilinmektedir. Bu durum, tümörlerin biyolojik olarak indolen bir seyir izlese de, tedaviye rağmen latent hücresel aktivitenin zamanla progresyona yol açtığını göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, rekürrensin yalnızca tümörün moleküler profiliyle değil, aynı zamanda anatomik yerleşimi, cerrahi rezeksiyon derecesi, tedavi sonrası rezidüel hücre dağılımı ve mikroskobik invazyon paterni ile de yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (119-121).

Özellikle subkortikal beyaz cevheri tutan veya komissural bağlantılara yakın yerleşimli lezyonlar, mikroskopik olarak bilateral yayılım potansiyeli taşıdığı için daha erken ve sinsi rekürrens gösterebilir (122). Duffau ve arkadaşlarının da belirttiği gibi, gliom hücreleri beyaz cevher yolları boyunca yayılma eğilimindedir ve bu durum, anatomik yerleşimin rekürrens paternlerini doğrudan etkileyebileceğini düşündürmektedir (123). Bu nedenle anatomik lokalizasyonun, yalnızca cerrahi zorluğu değil, aynı zamanda rekürrens dinamiklerini de şekillendiren bir faktör olduğu düşünülmüştür.

IDH-mutant gliomlarda tümörün başlangıçta yer aldığı anatomik bölge ile rekürrens olasılığı arasında doğrudan ilişki kuran çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Mevcut veriler, bu ilişkinin dolaylı mekanizmalar aracılığıyla etkili olabileceğini ifade etmektedir. (116). Ayrıca, subventriküler bölgeye yakın yerleşen gliomların, kök hücreler ile ilişkili olarak daha invaziv özellik gösterebileceği ve bu durumun da kötü prognozla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (117). Bununla birlikte, bu bulgular lokalizasyonun tek başına belirleyici olmaktan ziyade, cerrahi erişilebilirlik ve tümör mikroinvazyon özellikleri gibi faktörlerle etkileşim içinde çalıştığını göstermektedir. Bu nedenle, IDH-mutant gliomlarda başlangıç lokalizasyonun rekürrens olasılığına olan etkisinin daha net ortaya konabilmesi için moleküler alt tip ve yayılım paternleri ile birlikte çok değişkenli analizlerin yapılması gerektiği görülmüştür.

6.7 Prognoz

IDH-mutant glial tümörlerde, tümör grade ile bağımsız olarak rekürrens (nüks) gelişmesi bir kuraldır. Oligodendrogliomlar daha sık olarak fokal rekürrens gösterirken, astrositomlar daha yaygın, uzak veya metakron rekürrens geliştirme eğilimindedir. IDH-mutant glial tümör tanısı alan hastaların %50–75'i bu tümör nedeniyle hayatını kaybederken, 10 yıllık sağkalım oranı %50'nin altında kalmaktadır (114).

Başarılı cerrahi tedavi sonrası bile, hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %51–90 arasında değişmektedir (114). Oligodendrogliomlar, astrositomlara kıyasla daha iyi bir klinik seyir göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) programı verilerine göre, ortalama sağkalım süreleri astrositomlar için 5,2 yıl, oligoastrositomlar için 5,4 yıl ve oligodendrogliomlar için 7,2 yıl olarak bildirilmiştir (115).

Nancy-Fransa Nöroonkoloji Kliniği'nin 35 yıllık analizinde ise, eski sınıflandırmaya göre "düşük gradeli gliom" olarak adlandırılan tümörlerde ortalama sağkalım süresi 15,7 yıl olarak rapor edilmiştir (93).

7. SONUÇ

"IDH-mutant gliomlar, astrositom, IDH-mutant ve oligodendrogliom, IDH-mutant, 1p/19q kodelesyonlu türlerini içerir ve genç erişkinlerde görülen, hemisferik ve subkortikal bölgelerde yerleşim gösteren, infiltratif özellikler taşıyan tümörlerdir. Bu tümörler, glioblastoma kıyasla daha yavaş ilerleyen, ancak zaman içinde mutlaka malign transformasyon gösteren neoplazmalardır.

Tez çalışmamızda, IDH-mutant gliomların anatomik yerleşim ve yayılımlarının rastlantısal bir dağılım göstermediği, aksine belirli bir organizasyon ve patern doğrultusunda yayıldığı ortaya konulmuştur. IDH-mutant gliomların yüksek oranda "Higher order association cortex" tümörleri olduğu görülmüştür.

IDH-mutant gliomlarda rekürrens kaçınılmaz bir biyolojik süreçtir. Rekürrens zamanlamasını belirleyen faktörler arasında cerrahi sınır ve rezeksiyon oranı, moleküler profil ve tümör grade gibi faktörler iyi bilinmekle birlikte, anatomik lokalizasyon ve fonksiyonel bağlantılar boyunca yayılımın rekürrens zamanlaması üzerinde anlamlı etkisi olduğu entegre analizler ile gösterilmemiştir. Bu değişkenler rekürrens riskini öngörmede ve bireyselleştirilmiş izlem stratejilerinde önemli rol oynadığı tez çalışmamızda istatistiksel olarak gösterilmiştir.

Tez çalışmamız ile elde edilen paternler ve rekürrens analizleri, tümörlerin gelişimsel süreçleri, anatomik ve moleküler faktörlerle etkileşimi hakkında yeni anlayışlar sağlayabilir. Ayrıca, bu paternler, tümörlerin biyolojik davranışlarını, prognozlarını ve tedavi yaklaşımlarını daha doğru bir şekilde prediktif bir araç olarak kullanabilme potansiyeli taşımaktadır. IDH-mutant gliomların anatomik yayılım ve rekürrens özelliklerinin anlaşılması, gelecekteki tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

8. REFERANSLAR

1. Mackenzie Price, et al.:CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2017–2021, Neuro-Oncology, Volume 26, Issue Supplement_6, October 2024
2. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, “Düşük Gradelı Gliomlar: IDH-mutant Astrositom ve IDH-mutant, 1p/19q Ko-delesyonlu Oligodendrogliom ve Diğerleri”, K. Özdoğan, M. N. Pamir, 2023
3. Akyerli CB, et al.: Use of telomerase promoter mutations to mark specific molecular subsets with reciprocal clinical behavior in IDH mutant and IDH wild-type diffuse gliomas. J Neurosurg 128:1102-1114, 2018
4. Scherer HJ: A Critical Review: The Pathology of Cerebral Gliomas. J Neurol Psychiatry 3:147-177, 1940
5. Die Hirngeschwülste, K.J.Zülch, 1956, Leipzig
6. Gerin C,et al.: Improving the time-machine: estimating date of birth of grade II gliomas. Cell Prolif 45:76-90, 2012
7. Schwartz P: Anatomische Typen Der Hirngliome. Nervenarzt.1932
8. Ostertag B: Grundsatzliches über die Einteilung der Hirngeschwülste und deren praktische Bedeutung. Zentralbl. Neurochir. 67:266-271, 1932
9. Zülch KJ (1957) Brain tumors; their biology and pathology. Springer
10. Microneurosurgery, Volume IV B, M.G.Yasargil, 2013, Thieme
11. Ülgen, Ege et al. “Correlation of anatomical involvement patterns of insular gliomas with subnetworks of the limbic system.” Journal of neurosurgery vol. 136,2 323-334. 23 Jul. 2021
12. Virchow, R. (1856). Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt: Meidinger Sohn & Comp.
13. Virchow, R. (1863) – Die Krankhaften Geschwülste v.1
14. Ramon y Cajal, S. (1899). Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés. Paris: Maloine.
15. Bailey, P., & Cushing, H. (1926). A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis.

16. Scherer, H.J. (1940). Structural development in gliomas. *Am J Cancer*, 40(2), 159–198.
17. Cox LB: The Cytology of the Glioma Group; with Special Reference to the Inclusion of Cells Derived from the Invaded Tissue. *Am J Pathol*, 1933
18. Ringertz N: Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1950
19. Kernohan, J. W., & Sayre, G. P. (1952). Tumors of the CNS. *Atlas of Tumor Pathology*.
20. Zülch, K. J. (1956). *Brain Tumors: Their Biology and Pathology*. Berlin: Springer-Verlag.
21. Russell, D. S., & Rubinstein, L. J. (1959). *Pathology of Tumors of the Nervous System*. London: Edward Arnold.
22. Yasargil, M. G. (1977). *Acta Neurochirurgica*, 37, 67–100.
23. Zülch, K. J. (1979). *Histological Typing of Tumors of the CNS*.
24. Kleihues, P., et al. (1993). *Histological Typing of Tumours of the CNS*. WHO.
25. Kleihues, P., & Cavenee, W.K. (2000). *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. IARC.
26. Daumas-Duport, C., et al. (1988) – *Cancer* 1988 Nov 15;62(10):2152-65.
27. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 2016 , Revised 4th Edition
28. Bauchet L, Ostrom QT: Epidemiology and Molecular Epidemiology. *Neurosurg Clin N Am* 30:1-16, 2019
29. Reifenberger, G., et al. (1994) – *Am J Pathol*. 1994 Nov;145(5):1175-90.
30. Cairncross, J. G., et al. (1998). *J Natl Cancer Inst*, 90(19), 1473–1479.
31. Jiao, Y., et al. (2012) – *Oncotarget*. 2012 Jul;3(7):709-22.
32. Louis, D. N., et al. (2016). *Acta Neuropathol*, 131(6), 803–820.

33. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 2021 , Revised 5th Edition
34. Louis, D. N., et al. (2021). *Neuro Oncol*, 23(8), 1231–1251.
35. Ceccarelli M, et al. *Cell*. 2016;164(3):550–563.
36. Lim, M., et al. (2018). *Nat Rev Clin Oncol*, 15(7), 422–442.
37. Parsons DW, et al.: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*. 2008 Sep 26;321(5897):1807-12.
38. Yan, H., et al.: (2009) IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *The New England Journal of Medicine*, 360(8), 765–773
39. Ozturk-Isik E, et al.: Identification of IDH and TERTp mutation status using (1) H-MRS in 112 hemispheric diffuse gliomas. *J Magn Reson Imaging*, 2020
40. Turcan S, et al.: IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 483:479-483, 2012
41. Eckel-Passow JE et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 372:2499-2508, 2015
42. Özdoğan K. et al. A Clinically Relevant IDH- and TERTp-mutation Based Classification of Diffuse Gliomas. *AANS/CNS Section on Tumors Biennial Meeting Washington, DC*, 2015
43. Killela, P. et al. (2014). Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget*, 5, 1515 - 1525.
44. Horak, P., et al. (2020): Comprehensive genomic and transcriptomic analysis for guiding therapeutic decisions in patients with rare cancers. *Cancer Discovery*, 10(11), 1734–1749.
45. Ziegler, D. S., et al. (2020). Trk inhibition with larotrectinib in NTRK fusion–positive pediatric tumors, including CNS tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 38(15_suppl), 10526-10526.
46. Capper D, et al.: DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 555(7697):469-474, 2018
47. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol*. 1990

48. Mesulam MM. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology. Oxford University Press; 2000.
49. Ogawa, S et al. "Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields." Magnetic resonance in medicine vol. 14,1 (1990): 68-78.
50. Biswal, B et al. "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI." Magnetic resonance in medicine vol. 34,4 (1995): 537-41.
51. Yeo, B T Thomas et al. "The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity." Journal of neurophysiology vol. 106,3 (2011): 1125-65.
52. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 Oct;34(10):1866-72.
53. Rushmore RJ, Bouix S, Kubicki M, Rathi Y, Yeterian E, Makris N. HOA2.0-ComPaRe: A next generation Harvard-Oxford Atlas comparative parcellation reasoning method for human and macaque individual brain parcellation and atlases of the cerebral cortex. Front Neuroanat. 2022 Nov 10;16:1035420.
54. Ostrom QT, et al. (2022). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. Neuro-Oncology, 24(Suppl 5), v1-v95.
55. Ostrom QT, et al.: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. Neuro Oncol. 2023 Oct 4;25(12 Suppl 2):iv1-iv99.
56. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Kanseri İstatistikleri, 2020
57. Miranda-Filho A, Piñeros M, Soerjomataram I, Deltour I, Bray F. "Cancers of the brain and CNS: global patterns and trends in incidence." Neuro-Oncology, 2017;19(2): 270-280.
58. Dang L, et al.: Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature. 2009 Dec 10;462(7274):739-44.

59. Ostrom QT, et al.: CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol.* 2019 Nov 1;21(Suppl 5):v1-v100.
60. Jaman E, Zhang X, Sandlesh P, Habib A, Allen J, Saraiya RG, Amankulor NM, Zinn PO: History of atopy confers improved outcomes in IDH mutant and wildtype lower grade gliomas. *J Neurooncol* 155:133-141, 2021
61. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006 Sep;2(9):494-503; quiz 1 p following 516.
62. Claus EB, Cannataro VL, Gaffney SG, Townsend JP. Environmental and sex-specific molecular signatures of glioma causation. *Neuro Oncol.* 2022 Jan 5;24(1):29-36.
63. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 May;13(5):345.
64. Tejada Neyra, R., et al. (2020). Is the anatomical distribution of low-grade gliomas linked to regions of neurogenesis? *Journal of Neuro-Oncology*, 148(3), 527–538.
65. Figarella-Branger, Dominique et al. “Reappraisal of prognostic factors in CNS WHO grade 3 oligodendrogliomas IDH-mutant and 1p/19q co-deleted: Lessons from the French POLA cohort.” *Neuro-oncology* vol. 27,3 (2025): 755-766.
66. Ruiz VY, et al.: Molecular subtyping of tumors from patients with familial glioma. *Neuro Oncol* 20:810-817, 2018
67. Banan R, et al.: Infratentorial IDH-mutant astrocytoma is a distinct subtype. *Acta Neuropathol* 140:569-581, 2020
68. Kinnersley, B., et al. (2015). Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for glioma. *Nature Communications*, 6, 8559.
69. Oktay Y, et al.: IDH-mutant glioma specific association of rs55705857 located at 8q24.21 involves MYC deregulation. *Sci Rep* 6:27569, 2016
70. Melin, B. S., et al. (2017). The genetic landscape of glioma in patients of European ancestry. *Nature Genetics*, 49(6), 789–794.
71. Wefel, J. S., & Nudelman, K. N. H. (2020). Neurocognitive function and genetic variants in glioma. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20, 53.

72. Hardell L, Carlberg M. *Int J Oncol.* 2015;46(5):1865-1871.
73. Ruder AM, Carreón T, Butler MA, et al. *Am J Ind Med.* 2009;52(10):762-772.
74. Ostrom, Q. T., et al. (2014). The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-Oncology*, 16(7), 896–913.
75. Wrensch, M., et al. (2006). Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology*, 8(1), 7–27.
76. Alcantara Llaguno S et al. Malignant astrocytomas originate from neural stem/progenitor cells in a somatic tumor suppressor mouse model. *Cancer Cell.* 2009;15(1):45–56.
77. Claus EB, Cannataro VL, Gaffney SG, Townsend JP: Environmental and sex-specific molecular signatures of glioma causation. *Neuro Oncol*, 2022
78. Cannataro VL, et al.: Glioma mutational signatures associated with haloalkane exposure are enriched in firefighters. *Cancer.* 2025 Mar
79. Bondy ML, et al. *Cancer.* 2008;113(7 Suppl):1953-1968.
80. Koivunen P et al. Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation. *Nature.* 2012;483:484–488.
81. Venteicher, A. S., et al.. "Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in IDH-mutant gliomas by single-cell RNA-seq." *Science*, 2017
82. Carreno, F. R., & Okada, H. (2016). Immunology of glioma. *Current Oncology Reports*, 18, 9.
83. Waitkus, M. S., Diplas, B. H., & Yan, H. (2018). Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer. *Cancer Cell*, 34(2), 186–195.
84. Choi, C., et al. (2012). 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nature Medicine*
85. Noushmehr, H., et al. (2010). Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell*,
86. Bunse L et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate. *Nat Med.* 2018;24(8):1192–1203.
87. Grassian, A. R., et al. (2014). IDH1 mutations alter citric acid cycle metabolism and increase dependence on oxidative mitochondrial metabolism. *Cancer Research*, 74(12), 3317–3331.

88. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481–2498.
89. Chuntova, P., et al. (2019). IDH mutations in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Frontiers in Oncology*, 9, 394.
90. Suwala AK, et al.(2021): Primary mismatch repair deficient IDH-mutant astrocytoma (PMMRDIA) is a distinct type with a poor prognosis. *Acta Neuropathol* 141:85-100
91. Touat M, et al.: Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature* 580:517-523, 2020
92. Erson-Omay EZ, et al.: Somatic POLE mutations cause an ultramutated giant cell high-grade glioma subtype with better prognosis. *Neuro Oncol* 17:1356-1364, 2015
93. Obara T, et. al.: Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: 35-Year Experience at the Nancy France Neurooncology Unit. *Front Oncol* 10:574679, 2020
94. Duffau H: White Matter Tracts and Diffuse Lower-Grade Gliomas: The Pivotal Role of Myelin Plasticity in the Tumor Pathogenesis, Infiltration Patterns, Functional Consequences and Therapeutic Management. *Front Oncol* 12:855587, 2022
95. Opoku-Darko M,et al: Natural History and Growth Patterns of Incidentally Discovered Diffusely Infiltrating Low-Grade Gliomas: A Volumetric Study. *World Neurosurg* 132:e133-e139, 2019
96. Rautajoki, K.J., et al. Genomic characterization of IDH-mutant astrocytoma progression to grade 4 in the treatment setting. *acta neuropathol commun*. 11, 176 (2023)
97. Erson-Omay EZ, et al.: Longitudinal analysis of treatment-induced genomic alterations in gliomas. *Genome Med* 9:12, 2017
98. Shirahata M, et al.: Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol* 136:153-166, 2018
99. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, et al. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol*. 2015

100. Gullotta F, et al.: GFAP in brain tumor diagnosis: possibilities and limitations. *Pathol Res Pract*. 1985 Jul;180(1):54-60.
101. Keith L. Ligon, et al.: The Oligodendroglial Lineage Marker OLIG2 Is Universally Expressed in Diffuse Gliomas, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, Volume 63, Issue 5, May 2004, Pages 499–509
102. Cancer Genome Atlas Research N. : Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015
103. Bunse L et al. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate. *Nat Med*. 2018;24(8):1192–1203.
104. Reuss DE, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*. 2015
105. Li J, Zhang H, et al.: Comparative study of IDH1 mutations in gliomas by high resolution melting analysis, immunohistochemistry and direct DNA sequencing. *Mol Med Rep*. 2015 Sep;12(3):4376-4381.
106. Catteau, A., et al. A new sensitive PCR assay for one-step detection of 12 IDH1/2 mutations in glioma. *acta neuropathol commun*.2014
107. Stichel D, et al.: Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma. *Acta Neuropathol* 136:793-803, 2018
108. Burger P. Classification, grading, and patterns of spread of malignant gliomas. In: Apuzzo ML, ed. *Neurosurgical topics: malignant cerebral glioma*. Park Ridge, Ill: American Association of Neurological Surgeons, 1990; 3–17.
109. Deng L, et al.: Association between IDH1/2 mutations and brain glioma grade. *Oncol Lett*. 2018 Oct;16(4):5405-5409.
110. Gaillard F, Mazini B, Sharma R, et al. Astrocytoma, IDH-mutant. Reference article, *Radiopaedia.org* (Accessed on 28 May 2025)
111. Yeniceri IO, et al.: The reliability and interobserver reproducibility of T2/FLAIR mismatch in the diagnosis of IDH-mutant astrocytomas. *Diagn Interv Radiol* 27:796-801, 2021

112. Ahrendsen JT, Alexandrescu S. Oligodendroglioma, IDH mutant and 1p / 19q codeleted. PathologyOutlines.com website. Accessed May 28th, 2025.
113. Sun, X., Li, S., Ma, C. et al. Glioma subtype prediction based on radiomics of tumor and peritumoral edema under automatic segmentation. *Sci Rep* 14, 27471 (2024).
114. Claus EB, et al.: Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. *Neurosurg Focus* 38:E6, 2015
115. Claus EB, Black PM: Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas: data from the SEER program, 1973-2001. *Cancer* 106:1358-1363, 2006
116. Yoo J, et al.:Patterns of recurrence according to the extent of resection in patients with IDH-wild-type glioblastoma: a retrospective study. *J Neurosurg.* 2021
117. Jungk C, et al.: Location-Dependent Patient Outcome and Recurrence Patterns in IDH1-Wildtype Glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan 21;11(1):122.
118. Brown, T. J.,et al. (2019): Management of low-grade glioma: A systematic review and meta-Analysis. *Neuro-Oncology Practice*, 6(4), 249-258. Article npy034.
119. Van den Bent MJ, et al. "IDH-mutant glioma: Pathology, molecular mechanisms and markers for response to therapy." *Neuro-Oncology*, 2017.
120. Weller M, et al. "EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood." *The Lancet Oncology*, 2021
121. Smits M, van den Bent MJ. "Imaging correlates of adult glioma genotypes." *Radiology*, 2017; 284(2): 316–331.
122. Roh TH, et al. "Anatomical location-based survival prediction model of IDH-mutant low-grade glioma." *Neuro-Oncology*, 2020; 22(4): 585–594.
123. Duffau H. "A new concept of diffuse (low-grade) glioma dissemination: Towards functional neurooncology." *Current Opinion in Oncology*, 2013; 25(6): 647–653.

9. HASTA VERİLERİ

9.1 Oligodendrogliom Hastaları - Sol Hemisfer -

HASTA	o2	o7	o10	o15	o18	o19	o20	o21	o22	o23	o25	o26	o31	o33	o34	o39	o40	o41	o44	o45	o46	o51
PATERN	A	E	A	E	E	E	E	B	E	A	E	A	A	E	E	A	A	B	B	E	A	B
YAŞ	39	60	31	30	34	41	32	48	37	37	57	56	49	45	31	24	29	36	40	64	32	40
L-SFG	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0
L-PcG	0	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
L-FP	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
L-MFG	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0
L-FQpC	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-IFGpt	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
L-IFGpo	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
L-FMC	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-FOC	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ScC	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-CGa	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
L-CGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PhGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-HIP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-AM	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TP	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TFCa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TFCp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TOF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGa	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-STGa	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-STGp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-Ins	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-PP	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-H1/H2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PT	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-POpC	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PoG	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-SMC	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
L-PrG	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-COpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PcC	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
L-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
L-SmGa	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
L-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
L-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
L-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
L-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
L-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HASTA	o53	o55	o56	o57	o62	o64	o66	o69	o70	o73	o74	o76	o77	o79	o80	o82	o83	o85	o86
PATERN	A	E	A	B	A	B	E	E	E	E	E	A	A	A	E	A	A	E	B
YAŞ	31	47	47	36	44	32	33	68	49	29	45	59	63	28	42	44	37	28	47
L-SFG	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
L-PcG	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0
L-FP	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
L-MFG	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
L-FOpC	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IFGpt	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IFGpo	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-FMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-FOC	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ScC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-CGa	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
L-CGp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
L-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PhGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-HIP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-AM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TP	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TFCa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TFCp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TOF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-STGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-STGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-Ins	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0
L-PP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-H1/H2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-PT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-POpC	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
L-PoG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1
L-SMC	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
L-PrG	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1
L-COpC	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1
L-PcC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
L-SPL	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
L-SmGa	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
L-SmGp	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
L-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-QcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HASTA	o87	o90	o91	o93	o94	o95	o104	o113	o114	o116	o117	o118	o119	o120	o121	o122	o124	o126	o128	o129	o130	o131
PATERN	B	E	B	E	E	A	A	E	E	B	E	A	A	B	E	E	A	A	A	E	B	E
YAŞ	32	31	72	52	42	46	39	54	49	45	46	28	61	62	34	57	44	35	62	25	24	53
L-SFG	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1
L-PcG	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
L-FP	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
L-MFG	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
L-FOpC	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1
L-IFGpt	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
L-IFGpo	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
L-FMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-FOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
L-ScC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
L-CGa	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
L-CGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PhGa	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
L-HIP	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-AM	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
L-TP	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
L-TFCa	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-TFCp	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-TOF	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGa	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-ITGp	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGtp	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGa	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-MTGp	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGtp	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-STGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-STGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-Ins	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1
L-PP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
L-H1/H2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-PT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-POpC	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PoG	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
L-SMC	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1
L-PrG	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0
L-COpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PcC	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SmGa	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SmGp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

9.2 Oligodendrogliom Hastaları - Sağ Hemisfer -

HASTA	o1	o3	o4	o5	o6	o8	o9	o11	o12	o13	o14	o16	o17	o19	o24	o25	o27	o28	o29	o30	o32	o35
PATERN	C	D	D	D	D	A	A	D	D	E	D	A	E	E	E	E	E	A	E	C	C	E
YAŞ	51	35	47	26	37	47	48	38	49	42	52	28	40	41	37	57	36	34	64	38	36	38
R-SFG	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1
R-PcG	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1
R-FP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
R-MFG	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
R-FOpC	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IFGpt	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IFGpo	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-FMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
R-FOC	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
R-ScC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
R-OGa	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1
R-OGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PhGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-HIP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AM	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-TP	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-TFCa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-TFCp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-TOF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGa	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
R-ITGp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
R-ITGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MTGa	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
R-MTGp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
R-MTGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-STGa	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-STGp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-Ins	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-PP	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-H1/H2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PT	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-POpC	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PoG	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SMC	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
R-PrG	0	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
R-OPpC	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PcC	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SPL	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OCp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ScC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HASTA	o32	o35	o36	o37	o38	o42	o43	o47	o48	o49	o50	o52	o54	o58	o59	o60	o61	o63	o65	o67	o68	o70
PATERN	2	2	3	2	2	2	3	2	2	2	3	2	2	3	2	2	2	2	3	2	2	3
YAŞ	36	38	37	58	33	44	34	36	37	32	64	47	44	38	52	38	33	36	33	36	32	49
R-SFG	C	E	E	C	A	E	E	E	A	D	E	A	E	D	C	A	C	A	C	E	D	E
R-PcG	F	M	M	F	M	M	M	F	M	M	F	M	M	M	M	F	M	F	M	F	M	F
R-FP	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MFG	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
R-FOpC	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
R-IFGpt	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IFGpo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-FMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-FOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ScC	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
R-CGa	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-CGp	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-PaGp	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
R-PhGa	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
R-HIP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-AM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-TP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-TFCa	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-TFCp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-TOF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-OFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-ITGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-MTGa	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-MTGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MTGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-STGa	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-STGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-Ins	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
R-PP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
R-H1/H2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
R-PT	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-POpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PrG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-COpC	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PcC	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
R-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
R-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
R-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HASTA	o71	o72	o75	o78	o81	o84	o88	o89	o92	o96	o97	o98	o99	o100	o101	o102	o103	o105	o106	o107	o108	o109
PATERN	2	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	2	3	2
YAŞ	28	45	33	26	40	55	46	55	42	37	54	37	32	46	27	52	42	43	41	31	38	41
R-SFG	A	C	E	C	A	C	A	D	E	C	C	D	C	E	D	C	A	C	E	A	E	C
R-PcG	M	F	F	M	M	M	M	F	F	F	M	M	F	F	F	F	M	M	M	M	M	M
R-FP	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
R-MFG	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
R-FOpC	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
R-IFGpt	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
R-IFGpo	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1
R-FMC	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
R-FOC	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ScC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
R-CGa	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
R-CGp	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
R-PaGp	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0
R-PhGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-HIP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-AM	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-TP	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-TFCa	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1
R-TFCp	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0
R-TOF	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0
R-OFG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-ITGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-ITGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-ITGtp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-MTGa	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-MTGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-MTGtp	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-STGa	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-STGp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-Ins	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-PP	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-H1/H2	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1
R-PT	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1
R-POpC	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-PoG	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-SMC	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PrG	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-COpC	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PcC	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
R-SPL	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGa	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-SmGp	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOC	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HASTA	o110	o111	o112	o115	o117	o123	o125	o127	o133	o135
PATERN	3	2	2	2	3	3	2	3	3	2
YAŞ	45	25	33	36	46	43	25	39	36	69
R-SFG	D	C	E	D	E	A	D	C	D	E
R-PcG	M	M	F	M	F	F	F	M	M	F
R-FP	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
R-MFG	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
R-FOpC	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
R-IFGpt	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
R-IFGpo	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0
R-FMC	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
R-FOC	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
R-ScC	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-CGa	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
R-CGp	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PaGp	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
R-PhGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-HIP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-TP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-TFCa	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-TFCp	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
R-TOF	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-OfG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGtp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-MTGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MTGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MTGtp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-STGa	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
R-STGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-Ins	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
R-PP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-H1/H2	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0
R-PT	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
R-POpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SMC	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
R-PrG	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
R-COpC	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
R-PcC	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
R-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
R-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

9.3 Astrositom Hastaları - Sol Hemisfer -

HASTA	a3	a4	a6	a7	a8	a9	a11	a15	a16	a20	a21	a22	a24	a25	a26	a27	a29	a30	a32	a38	a41	a43	a44	a45	a46
PATERN	D	B	D	B	B	A	A	C	D	A	C	A	D	B	D	A	A	A	A	A	B	A	B	B	A
YAŞ	31	39	40	37	54	38	36	30	29	44	27	33	29	40	27	30	31	40	43	34	21	28	26	26	59
L-SFG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
L-PcG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0
L-FP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
L-MFG	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
L-FOpC	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
L-IFGpt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
L-IFGpo	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
L-FMC	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
L-FOC	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
L-ScC	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
L-CGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
L-CGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PhGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-HIP	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-AM	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
L-TP	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
L-TFCa	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-TFCp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TOF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OFG	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGa	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGa	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGp	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-STGa	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-STGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-Ins	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
L-PP	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
L-H1/H2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-POpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
L-PrG	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
L-COpC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
L-PcC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-AG	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCi	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ScC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HASTA	a49	a51	a52	a54	a56	a57	a59	a61	a62	a64	a66	a67	a68	a69	a71	a72	a74	a75	a76	a77	a78	a80	a81	a84	a86
PATERN	B	D	A	D	D	A	A	A	A	D	B	A	A	A	D	D	B	A	A	D	B	B	A	A	A
YAS	33	38	55	30	48	39	34	31	30	33	28	38	39	37	25	43	23	32	28	21	63	26	20	34	33
L-SFG	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
L-PcG	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
L-FP	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
L-MFG	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
L-FOpC	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
L-IFGpt	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
L-IFGpo	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
L-FMC	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
L-FOC	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
L-ScC	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
L-CGa	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
L-CGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PhGa	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-HIP	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-AM	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-TP	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
L-TFCa	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-TFCp	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TOF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGa	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-ITGp	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGtp	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGa	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-MTGp	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGtp	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-STGa	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-STGp	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-Ins	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
L-PP	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
L-H1/H2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PT	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-POpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
L-PrG	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
L-ODpC	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PcC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ScC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HASTA	a84	a86	a87	a88	a89	a90	a92	a93	a94	a97	a100	a103	a104	a105	a106	a108	a110	a111	a113	a114	a115	a118	a119	a120
PATERN	A	A	A	A	A	B	B	B	B	B	D	B	B	A	D	D	A	B	A	A	D	D	A	
YAŞ	34	33	48	25	32	36	36	32	56	57	74	35	34	31	33	29	29	31	59	31	23	23	25	
L-SFG	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PcG	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-FP	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MFG	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-FOpC	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IFGpt	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IFGpo	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-FMC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-FOC	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ScC	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
L-CGa	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-CGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
L-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
L-PhGa	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
L-HIP	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
L-AM	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
L-TP	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0
L-TFCa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
L-TFCp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
L-TOF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
L-ITGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
L-ITGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0
L-MTGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0
L-MTGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-STGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0
L-STGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
L-Ins	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1
L-PP	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1
L-H1/H2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-POpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-SMC	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PrG	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-COpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PcC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
L-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[illegible]

HASTA	a17s	a17b	a17c	a18a	a18b	a18c	a18d	a18e	a19a	a19b	a19c	a19d	a19e	a20a	a20b	a20c	a20d	a20e	a20f	a20g	a21a	a21b	a21c	a21d
PATERN	D	D	D	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	D	A	A	A	A	D	A	D	D	D	
YAŞ	32	29	20	28	53	36	38	30	31	25	37	22	55	33	35	32	34	26	50	30	41	32		
L-SFG	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-PcG	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-FP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-MFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-FOpC	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-IFGpt	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-IFGpo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-FMC	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-FOC	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-ScC	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-OGa	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
L-OGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-PaGp	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0		
L-PhGa	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0		
L-HIP	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0		
L-AM	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	1	0		
L-TP	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0		
L-TFCa	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0		
L-TFCp	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0		
L-TOF	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
L-OFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0		
L-ITGa	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0		
L-ITGp	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0		
L-ITGtp	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-MTGa	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0		
L-MTGp	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0		
L-MTGtp	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
L-STGa	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
L-STGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
L-Ins	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0		
L-PP	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0		
L-H1/H2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
L-PT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
L-POpC	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
L-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
L-SMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-PrG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-COpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-PcC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-SmGa	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
L-SmGp	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1		
L-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-LOG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-ScC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-OC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
L-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

HASTA	a 215	a 216	a 217	a 219	a 220	a 221	a 222	a 225	a 226	a 229	a 231	a 232	a 233	a 234	a 235	a 236	a 241	a 244	a 245	a 246	a 247	a 248	a 249	a 252	a 253
PATERN	D	A	A	D	A	A	A	B	A	D	B	A	B	B	A	A	D	A	D	A	A	B	B	B	B
YAŞ	24	43	29	34	44	34	32	31	36	44	25	46	40	24	38	36	35	42	39	40	20	38	29	52	42
L-SFG	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
L-PcG	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
L-FP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
L-MFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
L-FOpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0
L-IFGpt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IFGpo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-FMC	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-FOC	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
L-ScC	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
L-CGa	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
L-CGp	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PaGp	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
L-PhGa	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
L-HIP	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0
L-AM	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
L-TP	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
L-TFCa	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0
L-TFCp	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
L-TOF	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-ITGa	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
L-ITGp	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
L-ITGtp	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-MTGa	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0
L-MTGp	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
L-MTGtp	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-STGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
L-STGp	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-Ins	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0
L-PP	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
L-H1/H2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-PT	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-POpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
L-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
L-SMC	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
L-PrG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
L-COpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
L-PcC	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SPL	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
L-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-OCp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
L-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

9.4 Astrositom Hastaları - Sol Hemisfer -

HASTA	a1	a2	a5	a10	a12	a13	a14	a17	a18	a19	a22	a23	a28	a31	a33	a34	a35	a36	a37	a39	a40	a42
PATERN	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	B	A	A	A	B	A
YAŞ	27	40	27	41	20	26	38	24	35	33	33	62	40	30	32	35	24	40	34	22	34	48
R-SFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
R-PcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0
R-FP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-FOpC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IFGpt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IFGpo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-FMC	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-FOC	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ScC	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-OGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1
R-OGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
R-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PhGa	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-HIP	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AM	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-TP	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-TFCa	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-TFCp	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-TOF	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OfG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGa	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-ITGp	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MTGa	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-MTGp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MTGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-STGa	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-STGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-Ins	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-PP	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-H1/H2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PT	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-POpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
R-SMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
R-PrG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-CDpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PcC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
R-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
R-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOQ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HASTA	a47	a48	a50	a53	a55	a58	a59	a60	a63	a65	a70	a73	a79	a82	a83	a85	a88	a91	a95	a96	a98	a99
PATERN	B	B	B	A	A	B	A	D	A	B	C	B	B	A	A	A	A	A	A	B	D	D
YAŞ	17	42	77	27	31	70	34	44	31	41	33	66	31	37	39	39	25	30	39	30	40	81
R-SFG	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PcG	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-FP	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-MFG	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-FOpC	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0
R-IFGpt	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-IFGpo	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-FMC	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-FDC	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-ScC	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
R-CGa	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-CGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PhGa	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-HIP	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AM	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
R-TP	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
R-TFCa	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
R-TFCp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-TOF	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-DFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGa	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
R-ITGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
R-ITGtp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
R-MTGa	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
R-MTGp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
R-MTGtp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
R-STGa	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
R-STGp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
R-Ins	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1
R-PP	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1
R-H1/H2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
R-PT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
R-POpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PoG	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
R-SMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PrG	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-COpC	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
R-PcC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
R-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
R-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
R-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOQ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ScC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HASTA	a101	a102	a107	a109	a112	a113	a114	a116	a119	a125	a127	a128	a131	a133	a134	a135	a136	a137	a138	a141	a142	a147
PATERN	B	A	B	A	A	B	C	A	A	A	C	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A
YAŞ	54	33	25	40	38	31	32	34	40	22	30	38	35	39	37	27	33	25	51	35	42	26
R-SFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-PcG	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-FP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-FDpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
R-IFGpt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
R-IFGpo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
R-FMC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
R-FDC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
R-ScC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
R-CGa	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-CGp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
R-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-PhGa	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
R-HIP	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-AM	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-TP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
R-TFCa	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-TFCp	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
R-TDF	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
R-DFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-ITGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-ITGp	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
R-ITGtp	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
R-MTGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
R-MTGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
R-MTGtp	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
R-STGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-STGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-Ins	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1
R-PP	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
R-H1/H2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PDpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SMC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PrG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-COpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PcC	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-SPL	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGa	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGp	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AG	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
R-icG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCI	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OCp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

HASTA	a150	a151	a152	a153	a154	a155	a156	a158	a159	a160	a161	a162	a163	a164	a165	a167	a168	a169	a170	a171	a173	a174	a177
PATERN	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	D	A	A	B	A	B	A	A
YAŞ	33	39	38	31	43	29	39	40	28	31	42	29	37	31	40	34	39	30	57	30	23	28	
R-SFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
R-PcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
R-FP	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-MFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
R-FOpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
R-IFGpt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-IFGpo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-FMC	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-FOC	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
R-ScC	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-CGa	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
R-CGp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-PaGp	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-PhGa	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	
R-HIP	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	
R-AM	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	
R-TP	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	
R-TFCa	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	
R-TFCp	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
R-TOF	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
R-OFG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-ITGa	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
R-ITGp	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
R-ITGtp	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
R-MTGa	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	
R-MTGp	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
R-MTGtp	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
R-STGa	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	
R-STGp	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
R-Ins	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
R-PP	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
R-H1/H2	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
R-PT	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
R-POpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-PoG	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-SMC	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-PrG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-COpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-PcC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
R-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-SmGp	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-AG	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
R-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-LOCi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
R-LG	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

HASTA	a 175	a 181	a 182	a 183	a 185	a 186	a 190	a 191	a 194	a 195	a 196	a 198	a 199	a 201	a 207	a 209	a 210	a 213	a 216	a 218	a 222	a 223
PATERN	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A
YAŞ	31	19	46	43	34	41	34	34	24	36	21	22	29	33	28	33	37	32	43	30	32	36
R-SFG	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
R-PcG	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
R-FP	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
R-MFG	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
R-FOpC	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
R-IFGpt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
R-IFGpo	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
R-FMC	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0
R-FOC	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1
R-ScC	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1
R-CGa	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0
R-CGp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
R-PaGp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
R-PhGa	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
R-HIP	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
R-AM	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1
R-TP	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1
R-TFCa	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1
R-TFCp	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
R-TOF	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
R-DFG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGa	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
R-ITGp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-ITGtp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MTGa	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1
R-MTGp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-MTGtp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-STGa	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
R-STGp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-Ins	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1
R-PP	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1
R-H1/H2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
R-PT	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
R-POpC	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SMC	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PrG	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-COpC	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PcC	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SPL	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGa	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGp	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
R-AG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-icG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SecC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

HASTA	a224	a227	a228	a230	a235	a237	a238	a239	a240	a242	a243	a250	a251
PATERN	B	A	A	B	A	A	B	A	B	A	A	A	A
YAŞ	35	26	32	41	38	48	30	33	27	35	25	43	31
R-SFG	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0
R-PcG	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
R-FP	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MFG	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
R-FOpC	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1
R-IFGpt	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
R-IFGpo	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
R-FMC	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-FOC	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
R-ScC	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-CGa	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
R-CGp	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PaGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PhGa	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
R-HIP	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-AM	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-TP	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
R-TFCa	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-TFCp	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-TOF	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
R-OfG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-ITGa	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-ITGp	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-ITGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-MTGa	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
R-MTGp	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-MTGtp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-STGa	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-STGp	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-Ins	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1
R-PP	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
R-H1/H2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-PT	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
R-POpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PoG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SMC	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
R-PrG	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
R-COpC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-PcC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
R-SPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SmGp	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-IcG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCi	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LOCs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-OcP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-SccC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-CC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R-LG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0