

**T.C.**

**Sağlık Bakanlığı**

**Bakırk6y Ruh ve Sinir**

**Hastalıkları Hastanesi**

**HLN6roşirürji Kliniği**

**Klinik Şefi:Op.Dr.Halil Toplamaoğlu**

**İNTRAKRANYAL MENİNGİOM VE GLİAL  
TÜMÖRLERDE TÜMÖR DOKUSU, SERUM VE BEYİN-  
OMURİLİK SIVISINDAKİ BAKIR, ÇİNKO DÜZEYLERİ  
İLE BAKIR/ÇİNKO ORANININ KONTROL GRUBU İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

( Uzmanlık Tezi)

Dr. B6lent Bozyiğit

İSTANBUL-1999

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve becerilerinden faydalandığım klinik şefi sayın Op.Dr.Halil Toplamaoğlu'na, klinik şef yardımcısı sayın Op.Dr.Bahattin Uçar'a, her konuda desteklerini esirgemeyen I.Nöroşirürji klinik şefi Doç.Dr.Murat Taşkın ve II.Nöroşirürji klinik şefi Op.Dr.Zeki Oral'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bana tecrübelerini aktaran ve mesleğin inceliklerini öğreten, başta Op.Dr.Ramazan Atabey ve Op.Dr.Bülent T.Demirgil olmak üzere diğer uzman arkadaşlarıma da teşekkürü bir borç bilirim.

Nöroloji rotasyonum sırasında yanında çalıştığım II Nöroloji klinik şefi Doç.Dr.Sevim Baybaş'a, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım I.Nöroloji klinik şefi Doç.Dr.Baki Arpacı ile III.Nöroloji klinik şefi Doç.Dr.Dursun Kırbaş'a teşekkür ederim.

Tezimi hazırlamamda büyük yardımlarını gördüğüm İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Bora Barutçu ile Araş.Gör. Ali Rıza Kızıler'e ve İÜ Fen Fakültesi Biyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Tulay Engizek'e en içten dileklerle teşekkür ederim.

Beş yıl birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarıma; her konuda yardımlarını gördüğüm servis, yoğun bakım ve ameliyathane hemşireleri ile personeline teşekkür ederim.

Dr.Bülent Bozyiğit

## İÇİNDEKİLER

- 1- Giriş ve Amaç
- 2- Genel Bilgiler
- 2- Gliomaların Sınıflandırılması
- 13- Astrositomaların Histopatolojisi
- 22- Astrositik Gliomaların MRI Görünümleri
- 25- Düşük Evreli Astrositomalar
- 26- Anaplastik Astrositomalar
- 26- Glioblastoma Multiforme
- 28- Meningiomalar
- 37- Radyoterapi
- 37- Ekstrakraniyal Metastaz
- 39- Materyal ve Metod
- 41- Olgular
- 57- Tartışma
- 59- Sonuçlar
- 61- Kaynaklar

## GİRİŞ VE AMAÇ

Son zamanlarda, birçok araştırmacı bakır, çinko gibi eser elementlerin malign hastalıklardaki biyolojik önemi ve bu elementlerin konsantrasyonlarının malign hastalıkların prognozu , hücre büyüme hızı, anaerob glikoliz ve tümör dokusundaki nükleik asit konsantrasyonu ile ilişkisi üzerinde çalışmışlardır. Tümörlü hastalarda bakır ve çinko'nun serum ve beyin omurilik sıvısı düzeyleri ile ilgili birçok çalışma vardır.

Çinko, RNA ve DNA polimeraz gibi birçok enzim için bir kofaktördür. DNA yapısı ve bazların çiftleşmesi (basepairing) için çinko nükleik asitlerle etkileşir. Bu tip etkiler, somatik mutasyonlara yol açar. Çinko'nun yetersiz alımı yara iyileşmesinin gecikmesi, büyüme geriliği, anoreksi, hiposmi ve çeşitli cilt distrofilerine neden olur. Bakır, hematopoez, kemik ve bağ dokusu metabolizması ile ilgilidir. Uzun süreli bakır yetersizliği, anemi, lösemi, ve osteoporoza neden olur. Bakır önemli bir anjiogenik faktördür.

Bu çalışma, santral sinir sistemi gliomu ya da meningiomu olan hasta grubunun, serum ve BOS düzeylerine ilave olarak, tümör dokusundaki bakır ve çinko oranlarının da malignite dışı nedenlerle öpere edilen hasta grubunun, söz konusu eser element düzeyleri ile karşılaştırılarak anlamlı bir ilişki yada farklılığı araştırma amacı ile yapılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### GLİOMALARIN SINIFLANDIRILMASI

Gliomalar, astrositlerden gelişen astrositomalar, oligodendrositlerden gelişen oligodendrogliomalar ve ependim hücrelerinden gelişen ependimomaları kapsar. Ayrıca bu grup içerisinde birkaç değişik hücre grubunu içeren mikst tümörler de vardır <17,37,62).

Gliomaları sınıflandırmak, histopatolojik yapılarının karmaşıklığından dolayı aslında oldukça zordur. Beyin dokusu gibi karmaşık bir organda lokalize olmaları nedeni ile diğer organ tümörleri için geçerli olan malignite kriterleri ve sınıflandırma özellikleriyle tam uyum göstermezler <48,87).

Histolojik olarak malignite bulguları göstermeyen bir glial tümör, lokalizasyonuna bağlı olarak, klinik açıdan malign bir tümör gibi davranabilir <86,87). Bu nedenle gliomaları klinik, morfolojik veya lokalizasyonlarına göre homojen gruplara ayırmak oldukça güçtür. Bu güçlüğü aşabilmek için günümüze dek birçok araştırmacı çok çeşitli sınıflandırmalar yapmıştır <sup>(48)</sup>

İlk kez Tooth 1912 yılında lokalizasyonları, histopatolojileri, klinik seyirleri, tedavi alternatifleri, prognozları gibi ana kriterleri farklılıklar

gösteren gliomalarda, prognoz ve histolojik görünüm arasındaki ilişkiye dikkati çekmiştir. Bu tespit glial tümörler ile ilgili sınıflandırmalara öncü olmuştur (48).

Uzun yıllar boyunca beyin tümörlerinin sınıflandırılmasının temel amacı hastaların yaşam süresinin belirlenebilmesi olmuştur.

Bailey ve Cushing tarafından 1926 yılında sunulan ve döneminde yaygın olarak kabul görüp kullanılan sınıflama morfolojiyi temel alarak yapılmış olsa da, bunu “Prognoz ile ilişkili çalışma” başlığı altında yayınlamışlardır.

Bailey ve Cushing, santral sinir sistemini oluşturan hücrelerin embriyogenez esnasında geçirdikleri morfolojik evreleri göz önünde tutarak bir sınıflandırma yapmışlar ve bu sınıflandırma esas olarak bugün kullanılan birçok sınıflandırmanın temelini oluşturmuştur (n).

Bailey ve Cushing tarafından yayımlanan santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflaması tablo [2.de](#) özetlenmiştir.

~~Tablo 2. Bailey ve Cushing’in santral sinir sistemi tümörleri sınıflaması~~

Medulloepitelyoma

Medulloblastoma

Pinealoblastom

Pinealoma

Ependimoblastoma

Ependimoma

Nöroepitelyoma

Spongioblastoma a) Multiforme b) Unipolare

Astroblastoma

Astrositoma a)Fibriler b) Protoplazmik

Oligodendroglioma

Nöroblastoma

Ganglionöroma

Koroid pleksus papilloması

1950 yılında Kemohan ve arkadaşları glioma sınıflamasına yaptıkları önemli değişiklikle tüm dünyada olmasa bile patologlar arasında geniş kabul gören bir derecelendirme şeklini önermişlerdir.

Kemohan, Broders'in 1926'da epiteliyomalarda kullandığı dört dereceli sınıflandırmayı (4) gliomalara uyarlayarak atipik nükleus  $< > 1$  yüzdesini esas alıp Evre I-Evre IV arasında bir derecelendirme önermiştir.

Evre arttıkça diğer histopatolojik kriterlerin görülme sıklığında artış saptanmışsa da bunlar sınıflamada kullanılmamıştır (54,72)- Kemohan'ın derecelendirme sistemi tablo 3.te özetlenmiştir.

Tablo.3 Kemohan sınıflandırmasında derecelendirme

Evre I: Atipik nükleus yok
Evre II: Genelde nükleus görünümü normal
Evre III: Atipik nükleus miktarı yandan fazla
Evre IV : Bütün nükleuslar atipik

Kemohan bu derecelendirme ile glial tümörleri beş ana grupta sınıflandırmıştır. (Tablo 4)

#### Tablo 4. Kemohan'ın glial tümör sınıflaması

Astrositoma Evre I-IV

Ependimom Evre I-IV

Oligodendroglioma Evre I-IV

Nöroastrositoma Evre I-IV

Medullablastom Evre I-IV

Bu sınıflamaya göre iyi differansiye astrositom (astrositom evre I) tamamen iyi ve differansiye astrositlerden oluşurken evre II,III ve IV lezyonlarda bu hücrelerden nisbi olarak daha az miktarda bulunuyordu. Kemohan sınıflamasında en önemli problem, orijinal kriterlere göre evre II lezyonlar mitotik figürler içermiyor ve dolayısıyla bu grup evre I tümörler ile birlikte diğer sistemlerdeki düşük evreli astrositom kategorisine giriyordu.

Bununla birlikte evre III ve IV tümörler nekroz alanları içeriyor ve bunlar glioblastoma multiforme'nin alt grupları olarak kabul ediliyordu. Sonuç olarak Kemohan sınıflaması tümörleri düşük evreli (Evre I ve II) ve yüksek evreli (Evre III ve IV) olarak sadece iki gruba ayırıyordu.

Bundan bir yıl sonra 1950'de Ringertz bu tümörler için kesin bir ara grup tanımlayarak Kemohan'ın aksine üç dereceli bir sınıflandırmayı öne sürmüştür. Bu sınıflamada sayısal değerler yer almamakta ve tümörler, astrositoma (Kemohan'ın astrositom evre I'i), anaplastik astrositom (Kemohan'ın evre II'si), glioblastoma multiforme (Kemohan'ın evre III ve IV'ü) olarak isimlendirilmektedir. Bu sistemde glioblastoma'yı anaplastik astrositoma'dan ayıran esas tam koy durucu kriter glioblastoma'daki nekroz varlığıdır (68).

1972 yılında Rubenstein ve Russel anaplastik astrositomalarda derecelendirmeye karşı çıkarak astrositomaları benign ve malign olarak ikiye ayırmış ve glioblastoma multiforme'yi ayrı bir antite olarak değerlendirmiştir (70).

1979 yılında Zülch tüm santral sinir sistemi tümörlerini kapsayan beş dereceli WHO sınıflamasını sunmuştur. Bu sınıflamada karışıklığı önlemek için santral sinir sistemi tümörleri doku orijinleri ile tanımlanmıştır. Bu sınıflamada 12 grup mevcut olup GO ve G4 arası beş dereceden oluşmaktadır. Tümörde nekroz varlığı derecelendirmede G4 olarak değerlendirilmiş ve glioblastoma multiforme de astrositomaların dışında embriyoner indifferan hücre orijinli neoplazm olarak G4 şeklinde tanımlanmıştır (87).

Tablo 5, Zülch'ün santral sinir sistemi tümörleri sınıflamasında astrositomaların derecelendirmesi

GO Benign
G1 Çoğu benign (Pilositik astrositoma)
G2 Semi-benign (Astrositoma G2)
G3 kısmen malign (Anaplastik astrositoma G3)
G4 çok malign

1988 yılında Daumas<sub>1</sub> ve Dupont nükleer atipi, mitoz, endotelial proliferasyon ve nekroz kriterlerini esas alarak dört dereceli bir klasifikasyon sistemi önermişlerdir. Her bir kriterin varlığı bir puan verilerek değerlendirilmiş ve tümörün evre'i basit toplama ile hesaplanmıştır. Buna göre hiçbir kriterin bulunmadığı (0 puan) tümörler evre I, bir kriterin bulunduğu tümörler (1 puan) evre II, iki kriterin varlığında (2 puan) evre III, üç veya dört kriterin de bulunması

durumunda (3 veya 4 puan) evre IV şeklinde tanımlanmıştır (26). Daumas-Duport sınıflandırması tablo.6'da özetlenmiştir

Tablo 6, Daumas-Duport sınıflandırması

<u>Kriter</u>	<u>Kriter sayısı</u>	<u>Tümör evre'si</u>
Nükleer atipi	0	Evre I
Mitoz	1	Evre II
Vasküler proliferasyon	2	Evre III
Nekroz	3 veya 4	Evre IV

En son olarak Dünya Sağlık örgütü'nün (WHO) 1990 yılında kabul ettiği ve 1993 yılında revize ettiği sınıflandırma açıklanmış ve genel kabul görmüştür.

Bu sınıflandırmada glioblastoma multiforme astrositomalar içerisinde yer almakta ve 1979 sınıflamasına göre primitif nöroektodermal tümörleri de kapsayarak santral sinir sistemi tümörlerini 9 ana gruba indirgemektedir. Astrositomlar bu sınıflandırmada nöroepiteliyal doku tümörleri başlığı altında astrositik tümörler olarak gruplandırılmıştır (48).

Bu sınıflandırmada evre I, astrositik seri içerisinde iyi prognoza sahip olan ve biyolojik davranış açısından gruptaki diğer tümörlerden farklılık gösteren pilositik astrositom, pleomorfik ksantoastrositom ve subependimal dev hücreli astrositomlar için kullanılmakta ve astrositoma evre II, anaplastik astrositoma evre III ve glioblastoma multiforme evre IV'e karşılık gelmektedir.

Tablo 5: WHO 1993 santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırması.

1. Nöroepitelyal Doku Tümörleri

A) Astrositik tümörler

- Astrositoma

fibriler

protoplazmik

gemistositik

- Anaplastik astrositoma

- Glioblastoma

Dev hücreli glioblastoma

Gliosarkoma

- Piloitik astrositoma

- Pleomorfik ksantoastrositoma

- Subependimal dev hücreli astrositoma

B) Oligodendrogial tümörler

- Oligodendroglioma

- Anaplastik oligodendroglioma

C) Ependimal tümörler

- Ependimoma

Sellüler

Papiller

Berrak hücreli

- Anaplastik ependimoma

- Miksopapiller ependimoma

- Subependimoma

D) Miks gliomalar

- Oligoastrostomaa
- Anoplastik oligoastrostoma
- Diğerleri
- E) Koroid pleksus tümörleri
- Koroid pleksus papillomu
- Koroid pleksus karsinomu
- F) Kaynağı bilinmeyen nöroepitelyal tümörler
- Astroblastoma
- Polar spongioplastoma
- Gliomatosis serebri
- G) Nöronal ve miks nöronal-gliyal tümörler
- Gangliositoma
- Serebellumun displastik gangliositomu
- Desmoplastik infantil ganglioglioma
- Disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler
- Ganglioglioma
- Anoplastik ganglioglioma
- Santral nörositoma
- Filum terminale paragangliogliomu
- Olfaktor nöroblastoma
- H) Pineal parenkimal tümörler
- Pineositoma
- Pineoplastoma
- Miks pineal tümörler
- I) Embriyonal tümörler
- Medulloepitelioma
- Nöroblastoma
- Ependimoplastoma
- Primitif nöroektodermal tümörler

- Medulloblastoma

Desmoplastik

Medullomyoblastoma

Melanotik medulloblastoma

2- Kranyal ve Spinal Sinirlerin Tümörleri

- Schwannoma (Nörilemmoma, Nörinoma)

Sellüler

Pleksiform

Melanotik

- Nörofibroma

Soliter

Pleksiform

- Malign periferik sinir kılıfı tümörleri

Epiteloid

Farklı mezenkimal ve epitelyal differansiyon gösteren

Melanotik

3-Menings Tümörleri

a) Meningotelyal hücrelerin tümörleri

- Meningioma

Meningotelyal

Fibröz (fibroblastik)

Transizyonel (miks)

Psammomatöz

Anjiomatöz

Mikrokistik

Sekretuar

Berrak hücreli

Kordoid

Lenfoplazmositten zengin

## Metaplastik

- Atipik menengioma
- Papiller meningioma
- Anaplastik (malign) meningioma

## b) Mezenkimal, non-meningotelyal tümörler

### Benign neoplazmlar

- Osteokartilaginoz tümörler
- Lipoma
- Fibröz histiositoma
- Diğerleri

### Malign neoplazmlar

- Hemangioperisitoma
- Kondrosarkoma
- Malign fibroz histiositoma
- Rhabdomyosarkoma
- Meningeal karsinomatosis
- Diğerleri

## c) Primer melanositik tümörler

- Diffüz melanositosis
- Melanositoma
- Malign melanoma
- Meningeal melanositosis

## d) Histogenezi bilinmeyen tümörler

- Hemangioblastoma

## 4- Lenfomalar ve Hemopoetik tümörler

- Malign lenfomalar
- Plazmositoma
- Granulositik sarkoma
- Diğerleri

- 5- Germ hücre tümörleri
- Germinoma
  - Embriyonal karsinoma
  - Yolk saik tümörü
  - Koriosarkoma
  - Teratoma
  - îmmatür
  - Matür
  - Malign transformasyon gösteren teratoma
  - Miks germ hücre tümörleri

- 6- Kistler ve tümör benzeri lezyonlar
- Rathke kesesi kisti
  - Epidermoid tümör
  - Dermoid
  - Üçüncü ventrikül kolloid kisti
  - Enterogen kist
  - Nörogliyal kist
  - Granüler hücreli tümör
  - Hipotalamik nöronal hamartia
  - Nazal glial heterotopi
  - Plazma hücreli granüloma

7- Sellar Bölgenin Tümörleri

- Pitüiter adenoma
- Pitüiter karsinoma
- Kraniofaringioma
- Adematimatöz
- Papiller

8- Bölgesel Tümörlerin Lokal Yayılımı

- Paraganlioma

- Kordoma
- Kondroma/ Kondrosarkoma
- Karsinoma

9- Metastatik Tümörler

10- Sınıflandılamayan tümörler

## ASTROSİTOMLARIN HİSTOPATOLOJİSİ

Glial tümörleri WHO (1993) sınıflandırmasına göre gruplara ayırarak histopatolojik yapılarını incelemek bu tümörleri tanımlamada oldukça önemlidir.

**Astrositom:** Astrositomlar serebral gliomaların yaklaşık %25-30'unu oluşturur (15,17,37). Her yaşta görülebilir, ancak 30-50 yaşları arasında daha siktir. Astrositomun erişkinlerde en sık görüldüğü lokalizasyon serebral hemisferler, pediatrik grupta ise serebellumdur. Çocukların serebellar astrositomu WHO sınıflandırmasına göre pilositik astrositoma grubunda incelenmektedir (<48,75). Astrositom genel olarak erkeklerde daha sık görülmektedir.

Erişkinlerde görülen ve serebral hemisferleri tutan astrositomalar infiltratif büyüme gösterirler. Makroskopik olarak sınırları çok belirli değildir. Serebral korteks infiltre olduğunda, subkortikal bölge ile olan sınır silinir. Tümörün kesit yüzeyi doku taze iken pembe-gridir. Küçük kistik alanlar genellikle tespit edilir. Büyük kistler oldukça nadirdir (15,17)

Astrositomlar değişik derecede olgunluk gösteren astrositlerden meydana gelir. Normal astrositler ve reaktif astrositler nasıl bazı

morfolojik değişiklikler gösterebiliyorlarsa, neoplastik astrositler de aynı değişiklikleri gösterirler. Böylece astrositomalan morfolojik ve histopatolojik özelliklerine göre şu gruplara ayırmak mümkündür:

a) Fibriler, b) Protoplazmik, c) Gemistositik. Piloitik astrositom WHO sınıflandırmasında diğer tiplerden ayrı tutulur (44,43).

a) - Fibriler astrositom: İntrasitoplazmik fibrillerden zengin astrositlerden meydana gelir. Bu fibriller bazı özel boyalarla ortaya çıkarılabilir (PTAH, Masson veya metal impregnasyon metodu ile)

b) - Protoplazmik astrositom: Bu tümörü oluşturan astrositlerde intrasitoplazmik fibriller bulunmaz veya çok azdır. Tümör hücrelerinin çekirdekleri uzunca ve basık bir şekil gösterir.

c) - Gemistositik astrositom: Zengin eozinofil sitoplazması olan, büyük ve olgun astrositlerden meydana gelir. Tümör hücrelerinin genellikle eksantrik bir çekirdeği vardır, fakat bazen sayısı birden fazla olabilir (46).

Sadece gemistositik veya sadece protoplazmik astrositlerden oluşan tümörler çok nadirdir. Genellikle bir astrositomun içinde farklı sayılarda olmak üzere değişik tipte astrositler yanyana bulunur. Hangi astrosit tipi histolojik tabloda ön plânda ise tam ona göre konur. Erişkinlerde serebral hemisferlerde görülen astrositom, karakteristik olarak uniform bir histolojik yapı gösterir. Tümörü oluşturan astrositler yüksek bir yoğunluk gösterirler. Sayıları artmış olup birbirlerine dikkati çekecek derecede yaklaşmışlardır. Hücrelerin çekirdekleri normalden büyük, düzensiz ve hiperkromatiktir, mitoz azdır. Damarların cidarında herhangi bir patolojik değişiklik görülmez (15,17,07).

2- Anaplastik astrositom: Astrositom tiplerinin herhangi birinde histolojik olarak anaplazi işaretlerinin görülmesi ile karakterizedir (12,17,62). Bazı astrositomların anaplastik değişime meyil gösterdeği bilinmektedir.

Gemistositik astrositoların birçoğu zamanla anaplastik astrositoma dönüşür (46).

Otopsi materyeli üzerinde yapılan bir çalışmada serebral astrositoların yaklaşık %80'inde değişik derecede anaplastik değişim gösteren odaklar bulunmuştur. Buna karşın serebellar astrositomda bu oran %10'dan azdır (75). Jüvenil pilositik astrositomun anaplastik astrositoma dönüşmesi ise çok nadirdir (31,32,44).

Anaplazi gösterdiği zaman daha önce homojen yapıda ve renkte kesit yüzeyi olan astrositom granüler bir yapıya dönüşmeye başlar.

Ayrıca kırmızı kanama odakları ve sarımsı nekroz alanları görüldüğünden kesit yüzeyinin homojen renge kaybolur. Anaplastik odaklar değişik büyüklükte ve multifokal olabilir (12,37).

Anaplastik astrositom histolojik olarak çeşitli anaplazi işaretleri göstermekle beraber bu tümörlerde glioblastomun tipik histolojik bulgularının hepsi birden bulunmaz. Anaplazi işaretleri olarak hücre yoğunluğunda artış, hücre çekirdeklerinin düzensiz ve hiperkromatik olması, değişik sayıda mitoz ve damarlarda endotel proliferasyonu görülür. Bunların herbirinin prognoz açısından aynı önemi göstermediklerine dair çalışmalar vardır (21).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda nekrozun görüldüğü anaplastik astrositom vakaları glioblastoma eş tutulmaktadır (17,18,38,63,80) • Diğer bir ifade ile nekroz gösteren bir anaplastik astrositomda, glioblastomun tipik histolojik tablosu görülmediği halde, prognozun glioblastomadaki kadar kötü olduğu bildirilmektedir.

3- Glioblastoma multiforme: Glioblastoma, gliomaların en anaplastik şeklidir (12,14,17,18,72). Önceleri primitif embriyonal hücrelerden oluştuğu zannedilmişse de, bugün artık çok yüksek derecede anaplazi gösteren olgun glial hücrelerden, genellikle astrositlerden, oluştuğu kabul edilmektedir (6i,67)-

Kemohan ve arkadaşları, yaptıkları sınıflandırmada glioblastoma teriminin yerine "astrositom evre 3 ve evre 4" terimini kullanmışlardır. Glioblastomalar bir astrositomun anaplastik karakter almasıyla sekonder, yada hiçbir differansiyasyon bulgusu saptanamadığı durumda primer olarak gelişebilir. Genel kanı glioblastomaların hepsinin olmasa bile büyük bir çoğunluğunun sekonder olduğudur (12,1843).

Gliomaların %50'den fazlasını oluşturan glioblastoma her yaşta fakat en sık olarak 45-55 yaşları arasında görülür (12,14,1843,47). Erkeklerde daha fazladır (3:1 oranında). Santral sinir sisteminin herhangi bir yerinde oluşabilir. En sık frontal lobta görülür. Bunu temporal bölge takip eder. Beynin santral bölümleri özellikle korpus kallozum tümörün sık görüldüğü yerlerdendir. Bazen multifokal olabilir. Serebellumda nadirdir (49).

Tümörün sınırları keskin değildir. Kesit yüzeyi karakteristik görünümündedir. Grimtrak veya pembemsi tümör dokusunun yanısıra düzensiz san nekrotik alanlar ve kırmızı, kahverengi kanama odakları görülür. Kistler bulunabilir. Büyük tek bir kist nadirdir.

Tümör multifokal olduğu zaman ya birbirinden ayrı iki veya daha çok sayıda tümör odakları, ya da büyük bir tümör kitlesi ve onun

çevresinde uydu şeklinde küçük bir takım tümör odakları görülür. Beynin santral bölümünü tutan glioblastoma, korpus kallozum üzerinden beynin her iki hemisferine yayılarak bilateral olabilir ve kelebeği andıran bir şekil alır . Bu özel durum kötü prognoz gösterir (12,1433).

Glioblastoma, hücreden zengin ve yüksek derecede anaplastik bir tümördür. Tümör hücreleri yuvarlak, fusiform veya polimorftur. Genellikle değişik hücre şekilleri yanyana görülür. Bazen hücreler o kadar anaplastiktir ki, tümörün astrosit kaynaklı olduğunu kesin olarak söylemek mümkün olmaz.

Fakat genel olarak yer yer bir dereceye kadar diferansiye olmuş astrositik alanlara rastlanır. İnfiltratif büyüme, nekroz, kanama odakları ve damar cidarlarında görülen endotel proliferasyonu histopatolojik tabloya hakim olan bulgulardır <15,17,67>-

Tümör hücrelerinin, çevresinde sıra halinde dizildiği nekrozlar, glioblastomun en karakteristik histolojik bulgusudur. Çok çekirdekli dev hücreler görülebilir. Bunlar bazen ön plana çıkarak glioblastomun özel bir şekli olarak kabul edilen dev hücreli glioblastoma tablosunu oluşturur <12, 63>

Vasküler değişiklikler glioblastomada çok sıktır. En karakteristik olanı küçük damarların endotelinde görülen proliferasyondur. Bu proliferasyonun sonucu olarak böbrekteki glomerülleri andıran yapılar ortaya çıkar. Endotel hücrelerinin nukleusları büyümüştür ve mitoz görülebilir. Perivasküler hücreler bazen proliferasyon gösterebilirler. Hem endotelyal hem de perivasküler proliferasyon muhtemelen bir sarkomatöz

değişimin başlangıcını oluşturmaktadır. Zira proliferasyon gösteren bu hücrelerin habisleşmesi sonucu glioblastomun içinde sarkomatöz alanların ortaya çıktığı görülür. Böyle değişiklikler gösteren glioblastomaya sarkomatöz glioblastoma (Gliosarkoma) denir.

Glioblastomada diğer bir vasküler değişiklik ince cidarlı kapiller damarların yer yer artış göstermesi ve telanjiektaziyi andırmasıdır. Ayrıca küçük kan damarlarında oldukça sık olarak tromboz görülür <15,17,67).

Makroskopik olarak oldukça iyi sınırlanmış gibi görünmesine rağmen gerçekte glioblastoma değişik derecede ve sık olarak mikroskopik infiltrasyon gösterir. Beynin yüzeyine ulaştığında meninkleri ve sık olarak da duramateri infiltre eder. Duramaterin infiltrasyonunu takiben fibröz konnektif doku proliferasyonu oluşur ve proliferen hücreler tümörün içine yayılabilir. Böylece tümörün dura matere yapışan bölümü alışılmışın dışında sert ve beyazımsı bir görünüm kazanır. Bu görünüm radyolojik incelemelerde veya operasyon sırasında bir meningiomu andırabilir.

Bu durumda o bölgeden alınacak bir biyopsi ile patolojik tanıda yanlış olabilir. Konnektif doku proliferasyonu ön planda olduğundan, özellikle küçük bir biyopsi parçasında yanlış olarak fibrosarkom tanısı konabilir (17,50)-

Glioblastomun serebrospinal sıvı yolları ile yayılması nadir değildir. Genellikle tümörün bir ventrikül boşluğuna açılmasını takiben ortaya çıkar. Sonuç ventriküler sistemde ve serebrospinal meninklerde diffüz bir disseminasyondur <14,15,38,62).

Ventriküllerde tümörün yayılması küçük nodüller şeklinde ya da bütün ventrikül endimini kaplayan bir tabaka şeklinde olabilir (69). Subaraknoid aralıkta veya ventriküllerde bulunan metastatik tümör dokusunun yer yer beyin dokusu veya sekonder olarak omurilik dokusu içine infiltrasyon göstermesi mümkündür.

Son yıllarda yayınlanan ekştrakranyal metastaz yapan glioblastoma vakalarının sayısı giderek artmıştır. Eskiden inanıldığıının aksine glioblastoma santral sinir sistemi dışında da yayılma gösterebilir; metastaz yapabilir. Metastazların histolojik yapısı primer tümördeki gibidir. Eğer sarkomatöz yapılar içeren bir glioblastoma metastaz yaparsa, bu metastaz da hem glioblastoma, hem de sarkomatöz yapılara ait hücre tiplerini görmek genellikle mümkündür. Glioblastoma vakalarında, akciğerde ve boyundaki lenf düğümlerinde metastaz görülmüştür (23,33, 49,77).

4- Pilositik astrositom: WHO sınıflandırmasına göre serebellar astrositom ve juvenil pilositik astrositom, optik sinir gliomu ile beraber bu gruba girmektedir (32,44,48). En fazla çocuklarda ve gençlerde görülürler. Bu tümörlere 'spongioblastomapolare' adı verildiği de olmuştur.

Aslında gerçek polar spongioblastom çok nadir görülen, primitif hücreli bir tümördür ve pilositik astrositom grubuna giren tümörlerle karıştırılmamalıdır (71).

Genellikle küçük çocuklarda görülen serebellar astrositom serebellar hemisferlerde veya vermişte oluşur. Solid bir kitle olup pembemsi-gri yüzeyi, ufak kistler ve kanama odakları gösterebildiği gibi büyük bir kist şeklinde gelişip bu kistin duvarında ufak bir tümör nodülü

şeklinde görülebilir. Hem solid hemde kistik şekli genellikle iyi sınırlanmış tümörlerdir. Genç erişkinlerde görülen juvenil pilositik astrositom karakteristik olarak üçüncü ventrikülün tabanında veya duvarında oluşur. Büyük bir suprasellar kitle halinde optik sinirleri sıkıştırabilir (29,31,32,44).

Pilositik astrositomda histolojik tabloda pilositik veya piloid olarak adlandırılan astrositler hakimdir. Bunlar uzun fibriler uzantıları olan fusiform hücrelerdir. Oval bir çekirdeğe sahip olan bu astrositlerin fibriler uzantıları unipolar veya bipolar olabilir. Gerek serebellar astrositomda gerekse juvenil pilositik astrositomda histolojik tablo serebral astrositomun aksine uniform değildir (44).

Hücreden zengin kompakt alanların yanısıra küçük boşlukların çevresinde sıralanmış hücrelerden oluşan mikrokistik alanlar görülür. Mikrokistler birleşerek bazen büyük kistler meydana getirebilirler. Stromada düzensiz yapıda kan damarları mevcuttur. Damarların cidarında endotel proliferasyonu görülebilir. Bu bulgu pilositik astrositomalarda malignite işareti değildir. Yer yer küçük kalsifikasyon odakları görülebilir (17)-

Pilositik astrositomalara özgü bir diğer histolojik bulgu tümör hücrelerinin sitoplazmasında oluşan eozinofil cisimciklerdir. Dejeneratif değişikliklerin ürünü olarak kabul edilen bu cisimciklere 'Rozenhal fibrilleri' adı verilmiştir (32,34,44,48).

5- Subependimal dev hücreli astrositom: Tipik olarak gençlerde, cinsiyet farkı gözetmeksizin ve tuberöz skleroz ile birlikte görülür (8,43,64) Hemen hemen daima lateral ventriküllerin taban kısmında ortaya çıkar ve

intraventricüler bir kitle meydana getirir. Genellikle foramen Monro'yu tıkayarak hidrosefalusa neden olur (35,64).

Lateral ventriküllerden birinin tabanından veya duvarından çıkıp ventrikülün içine doğru büyüyen bir tümör kitlesi ya da kitleleri şeklindedir. Genellikle infiltrasyon göstermediğinden sınırları belirgindir. Bazen nodüler bir yapıda olabilir. Değişik büyüklükte kistik alanlar ve küçük kalsifikasyonlar sık olarak mevcuttur (35).

Tümör hücreleri çok büyüktür; fuziform veya piramidal şekilde olabilir. Çekirdekleri oldukça uniform ve eksantriktir. Birden fazla çekirdeği olan hücreler görülebilir. Mitoz çok azdır. Tümör bazen oldukça vasküler bir yapı gösterebilir; fakat damar cidarında endotel proliferasyonu görülmez (43).

6 - Pleomorfik ksantoastrositom : Bu tümör ilk olarak Kepes ve arkadaşları tarafından 1979 yılında beklenilenin aksine çok daha uzun yaşam süresine sahip olan bir seri pilositik astrositomlu hastanın sonuçları ile birlikte bildirilip tanımlanmıştır (50). Bunu takip eden birçok yayımda pleomorfik ksantoastrositom aynı bir antite olarak ele alınmış, genellikle iyi prognoz ve cerrahi şifanın başansı vurgulanmıştır (51,66,84)-

Bununla birlikte residüel tümör dokusunun lokal rekürrens gösterdiği ve sınırlı sayıdaki vakalarda malign transformasyon neticesinde anaplastik astrositoma veya glioblastoma dönüştüğü bildirilmiştir (3).

Bu tümör hipersellüler bir astrositik neoplazm olmakla birlikte multinükleer dev hücrelerin varlığı da dahil olmak üzere belirgin hücresel pleomorfizm gösterir.

Mikroskopik olarak mitotik figürler çok nadir, nekroz ve vasküler proliferasyon yoktur. Mitozun durağanlığı ve nekrozun olmayışı tanı için çok değerli ve bu tümörü diğer malign fibriler astrositomlardan ayıran en önemli histolojik özelliklerdir. Bu tümörün tanınmasına yardımcı olabilecek diğer morfolojik özellikler eosinofilik granüler yapılar, lipoid yapıdaki tümör hücrelerinin köpüksü stoplasmaları, kronik inflamasyon hücrelerinin fokal birikimi, retikülün ağı ve serebral korteks yüzeyinde lokalize olup leptomeningslere sekonder yayılım göstermesidir (15,17,62)-

Bu tümörün tipik klasik prezantasyonu uzun zamandan beri süren ve nöbet hikayesi olan genç erişkinlerdir. Tümör serebral kortekste sıklıkla temporal lobda ortaya çıkmakta ve radyolojik olarak kontrast tutan mural nodül ile birlikte kist formasyonu şeklinde görüntülenmektedir (9).

## **ASTROSİTİK GLİOMALARIN MRI GÖRÜNÜMLERİ**

Astrositik gliomalar glial tümörlerin %85 gibi büyük bir oranını teşkil etmektedirler. Son yıllarda görüntüleme alanında yeni yöntemlerin ve tekniklerin kullanıma sunulmasıyla bu tümörlerin görülme sıklığında önemli bir artış saptanmaktadır.

Hastalık öyküsü ve detaylı bir nörolojik muayene sonrası intrakranial yer kaplayan lezyon ön tanısı alan bir hastada uygulanacak ikinci basamak bu ön tanıyı en uygun bir radyolojik görüntüleme yöntemi ile doğrulamaktır.

İntrakranial yer kaplayan lezyon bir tümör olduğunda gerek bilgisayarlı tomografi gerekse manyetik rezonans incelemede sıklıkla

ödem, özellikle peritümöral ödem ilk dikkat çeken bulgudur ve peritümöral ödem tümörün kendisinden daha belirgindir. İkinci sıklıkta raslanan bulgu ise kitle etkisidir. Kitle etkisi tümörün kendi hacminden ziyade etraftaki peritümöral ödem miktarına bağlıdır. Bununla birlikte ödem veya kitle etkisinin görülmediği durumlarda intrakranial tümör olasılığı ekarte edilemez.

Beyin tümörlerinin görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinden hangisinin daha üstün olduğuna dair literatürde her iki yöntemi de başarı ile savunan yayınlar mevcuttur (16,19,34,8i). Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda ise manyetik rezonans görüntülemenin kemik artefakt göstermemesi, yüksek spesifite ve sensitivitesi olması, beyaz-gri cevher farkını çok iyi gösterebilmesi, keskin rezolüsyonu ve iyi differansiyasyonu nedeniyle beyin tümörlerinin tanısında bilgisayarlı tomografi'ye üstünlük gösterdiği görüşü daha yaygın olarak kabul görmektedir (6,7,9,10,40,42,56,).

Beyin tümörlerinin manyetik rezonans görüntülemesinde maksimum spesifite sinyal intensitesinin ve lezyonun morfolojik karakterinin birlikte incelenip değerlendirilmesi ile mümkündür, manyetik rezonans görüntülemeye bir tümörün tanınması ve evre'nin tanımlanması tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

Genel olarak manyetik rezonans görüntülemeye T1 ağırlıklı görüntüler uzaysal rezolüsyonu daha iyi belirleyip morfolojiyi daha net yansıtırken T2 ağırlıklı görüntülerde daha iyi beyaz-gri cevher rezolüsyonu ile patolojik değişiklikler daha detaylı gösterilebilmektedir.

Temel intensite patenimin detaylı analizi spesifik tanıya ulaşmada önemli bir adımdır.

Örneğin T1 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens bir sinyal; subakut veya kronik hemoraji (methemoglobin), yağ, yüksek protein konsantrasyonu, yavaş kan akımı, kontrast madde tutulumu ve bakır, manganez veya demir gibi metallerin varlığında görülebilir. Aynı şekilde T2 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens bir sinyal; düşük proton dansitesinde (kalsifikasyon, yoğun hücre birikimi, fibrokartilajinöz doku), paramanyetik etkide (demir, ferritin, hemosiderrin, deoksihemoglobin ve diğer serbest radikaller) ve hızlı kan akımı varlığında görülür.

Özellikle kontrastlı manyetik rezonans görüntülerinin tümör sınırlarını, peritümöral ödem ve tümörü birbirinden ayırarak daha net görüntülediği ve tümör karakterini daha iyi belirleyebildiği saptanmıştır. Bununla birlikte tümörün manyetik rezonans görüntülemelerde kontrast madde tutulumu ile belirlenen sınırlarının her zaman gerçek histolojik tümör sınırları ile uyum göstermediği de bilinen bir gerçektir.

Bu nedenle manyetik rezonans görüntüleri değerlendirilirken ilk olarak T2 ağırlıklı görüntüler ile tümörün lokalizasyonunu belirleyip daha sonra T1 ağırlıklı ve kontrastlı görüntülerde bu tümörün karakterini daha iyi anlamak en doğru yaklaşım olacaktır.

Astrositik gliomaların manyetik rezonans görüntülemelerde gösterdikleri sinyal anomalileri beş farklı özellik şeklinde incelenebilir; intrinsik tümör dokusu, tümörle ilişkili kist, nekrotik tümör dokusu, tümörün yarattığı neovaskülarite sonucu kan-beyin bariyerinin bozulması ile kontrast tutulumu ve tümörün yarattığı, sıklıkla da vazojenik tipte oluşan ödem. Bu sinyal anomalilerin nedeni beynin su miktarının artışı ve

buna bağlı olarak T1 ve T2 relaksasyon zamanlarında karşılıklı uzama ile ilgili olup tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal intensitesinde hafif azalma (hipointensite), T2 ağırlıklı görüntülerde ise sinyal intensitesinde belirgin artış (hiperintensite)oluşturmaktadır.

Son yıllarda yaygın olarak kabul edilen bir görüşe göre astrositik gliomalann manyetik rezonans, görüntülemede  değişik pattemi tanımlanmaktadır. Bunlar düşük evre'li astrositom, anaplastik astrositom ve glioblastoma multiformedir (9,22,39,57,78)-

### **DüşüK EVRELİ ASTROSİTOMLAR**

Genellikle T2 ağırlıklı görüntülerde homojen, kontrast tutmayan lezyonlar olarak görülmektedirler (41). Dean ve arkadaşları düşük evre'li astrositoma n non-hemorajik, düzgün sınırlı ve minimal kitle etkisi yaratan lezyonlar olarak tanımlamışlardır (22).

Manyetik rezonans görüntülemede bilgisayarlı tomografiye üstünlüğü, bilgisayarlı tomografide normal olarak görülen mikroskobik infiltrasyon alanlarını da (solid tümör dokusunun sınırlarından uzak alanlar) sinyal anomalisi şeklinde net olarak gösterebilmesidir (6,7,10,42,56)-

Bununla birlikte tümörün mikroskobik infiltrasyonu manyetik rezonans görüntülemedeki sinyal anomalilerinin ilerisinde de genellikle mevcut olabilmektedir.

Just ve arkadaşları düşük evre'li solid tümörlerin proton dansiteli görüntülerde genellikle hiperintens göründüklerini fakat kistik ve nekrotik alanların bu şekilde görünmediğini belirtmişlerdir (40). Bununla birlikte

sıvı-sıvı seviyesi identifiye edilmediği takdirde, kist veya solid komponent ayırımını yapabilmek oldukça zordur . Abrahms manyetik rezonans görüntülemesinde sıvı seviyelerini sıvı-presipitat seviyesi, sıvı-hava seviyesi ve yağ-sıvı seviyesi olarak sınıflandırmıştır. Manyetik rezonans görüntülemesinde sıvı seviyelerinin görünümü kompozisyona, içeriğindeki maddelerin oranına, sekans parametrelerine ve hastanın pozisyonuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir .

### **ANAPLASTİK ASTROSİTOMLAR**

T1 ağırlıklı görüntülerde genellikle sinyal intensitesi artmış homojen lezyonlar olarak görülmektedirler (41). Bununla birlikte Dean bu tümörlerin düşük evre'li astrositomlara oranla daha heterojen ve sınırlarının daha düzensiz olduğunu, kitle etkilerinin ve vazojenik ödemin daha fazla görüldüğünü bildirmiştir (22). Gd-DTPA injeksiyonundan sonra bu lezyonların kontrast tuttıkları görülmekle birlikte bu tutulum derecesi çok değişkenlik göstermektedir (58). Neoplastik infiltrasyon açısından manyetik rezonans görüntülemesinde oldukça hassas olmasa rağmen tümör manyetik rezonans görüntülemesinde gösterilebilen sınırların daha ilerisine yayılım yapabilir (27).

### **GLİOBLASTOMA MULTİFORME**

Manyetik rezonans görüntülemesinde genellikle heterojen görülen ve dört ayrı zon özelliği gösteren lezyonlar olarak tanımlanabilirler. En içte kalan zon santral nekroz alanıdır ve hem T1 hem T2 relaksasyon zamanlarında uzama oluşturması sonucunda T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens görülmektedir. İkinci zon tümörün yaşayan canlı, solid, hipersellüler alanıdır. Bu zon aynı zamanda tümörün oluşturduğu neovaskülaritenin en yoğun olduğu alandır

ve manyetik rezonans görüntüleme düzensiz halkasal tarzda kontrast tutulumu gösterir. Glioblastoma multiforme'deki halkasal tutulumunun genellikle değişik ende kalın duvarları ve çok belirsiz iç sınırları mevcuttur. Bu iç sınır tümörün canlı kısmı ile nekrotik kalıntılar arasında kalan alandır.

Neoplastik dokunun solid (halkası) bölümü sıklıkla hem proton dansiteli hem de T2 ağırlıklı görüntülerde azalmış sinyal intensitesi göstermektedir (41).

Bu değişikliklerin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte potansiyel nedenler olarak glial hücrelerin doku dansitesi ile birlikte kan akımının ve konnektif doku miktarının artışı ve glioblastomanın tipik özelliği olan yoğun vasküler proliferasyon sayılabilir (27,28,39,40)- Dean, anaplastik astrositoma ile glioblastoma multiforme'yi birbirinden ayıran en önemli manyetik rezonans görüntüleme özelliğinin hemosiderin veya önceden oluşmuş hemoraji bulgularının varlığı olduğunu vurgulamıştır (22)

## MENİNGİOMLAR :

Meningiomların muhtemelen neoplastik araknoid cap hücrelerinden köken alırlar. Primitif meningial hücreleri gelişmekte olan nöral tüp alanına göç eden mesodermal hücrelerden ve nöral krest hücrelerinden köken alırlar.(i) Araknoid cap hücreleri meninkslerin olduğu her yerde görülebilirler. Majör sinüsler etrafında, büyük serebral venler çevresinde, basiler pleksus alanında, krista galli etrafında ve kranial sinirlerin çıkımlarında bulunurlar ve meningiomlara kaynak oluştururlar. Meningiomlar dışı, araknoid mesafelere veya beyne doğru büyüme eğilimi gösterirler. %3-5 oranında periosta ve komşu kemiklere penetre olurlar.

Meningiomlar tüm intrakranial tümörlerin %13.4 ile %27.3'ünü oluştururlar. (2>5). Genelde orta yaş gurubu hastalığı olup 20 yaşa kadar görülen meningiomlar tüm meningiomların %1-4'ünü oluştururlar (i<sub>3</sub>).

Kadınlarda daha sık görülür (20<sub>j</sub>24) ve hamilelikte büyüme hızının arttığı bilinmektedir (25;30). Göğüs kanseri ile beraber görülebildiğine dair yayınlar meningiomların seks hormonları ile olan ilişkisini kuvvetle düşündürür.(36<sub>1</sub>4<sub>5</sub>).Meningiomlarda olması muhtemel progesteron ve östrojen reseptörleri önceleri radyoisotop işaretleme yöntemi ile araştırılmış ve son yıllarda steroid hormon reseptörlerine karşı geliştirilen monoklonal antikolar ile meningioma biopsilerinde gösterilmiştir.(5<sub>2</sub>,53,55) Hatta monoklonal antikor kullanılarak tümör hücrelerinde progesteron reseptörünün gösterilmesinin tümör karakteri açısından iyi bir prognostik işaret olabileceği bildirilmiştir (59). Bu reseptörlerin gösterilmesi ile meningiomlarda hormon tedavisi olabileceği ile ilgili deneysel çalışmalar halen sürmektedir.

Bazı olgularda kafa travması sorumlu tutulmuşsa da (60,65) bunun etken olmadığına ait epidemiyolojik kanıtlar da vardır (73).

Radyasyonun meningiom gelişiminde sorumlu olduğuna dair birçok yayın vardır. (74,76,79)

Hem DNA hem de RNA virüs antijenleri insan meningiomlarından elde edilmiştir.

Kafaiçi meningiomlar yerleşim yerine göre 6 bölümde incelenmiştir (82)

1) Bazal Meningiomlar

- a) Orta hat: Olfaktor, tuberkulum sella, dorsum sella, klivus, foramen magnum
- b) Paramedian : Orbital tavan, iç sfenid kanat, intrakavemoz,kavum mekel, serebellopontin
- c) Lateral: Dış sfenoid kanat ve çevresi

2)Fissural Meningiomlar

- a) Falsin : Frontral, santral, parietal, oksipital
- b) Tentorial
- c) Falkotentorial
- d) Silviyan : ön, orta, arka

3)Dorsal meningiomlar

- a) Supratentorial: Parasagittal, paramedian
- b) İnfratentorial

4)İntraventriküler

5)Orbital

6)Kalvarial

**Bazal Orta Hat Meningiomlar :**

Olfaktor meningiomlar küresel büyürler, olfaktor sinirler üzerine bası yapar ve bu sinirleri iterler. Geç safhada epidural alana taşarak kemik invazyonu yapar etmoid ve sfenoid sinüslere yayılabilirler.

Tuberkulum sella meningiomları bilateral ve dorsal yerleşim gösterip planum sfenoidale, tuberkulum sella, kiazmatik sulkus ve limbus sfenoidaleden köken alabilirler. Optik sinirler ve kiazma yukarı doğru itilir. Arka üst yayılımda ise A1, A2 ve anterior kominikan arter basıya uğrar. Bu tümörler ayrıca frontobasal interhemisferik fissüre, subkiazmal ve interpedinküler alana, orbital kanala yayılırlar. Meningiomlar kafa kaidesinde klival yerleşim gösterebilirler ve beyin sapıyla basiler komplekse bası yapabilirler ancak asla klivusu tahrip etmez ve retrofaringial mesafeye geçmezler.

Foramen Magnum meningiomları % 71 oranında önde yerleşir. Ön foramen Magnum meningiomlarını klivustan ayrı tutmak gerekir. Foramen magnumun ön kenarından başlarlar ve ventrolateral düzlemde gelişerek XII. Sinirin çıkımına yakın büyürler. Daha az orandada (%13) foramen magnumun arkasında yerleşirler. Önde yerleşenler C2 düzeyine kadar inebilirler. Bu bölgeye median-paramedian inferior suboksipital kraniotomiyle ulaşılabilir, oksipital kondil rezeksiyonu gerekmez. (82)

### **Bazal Paramedian :**

Orbital tavan meningiomları her iki orbitayı kaplayan ön kraniyal fossa durasından köken alır. Hemisferik olarak genellikle yukarıya doğru büyüyerek frontal orbital girusları yukarı iterler ancak orbitaları içine girmezler, olfaktor sinirleri veya kiazmayı tutmazlar.

Sfenoid kanat iç meningiomları sfenoid kemiğin iç kısmından veya kavemöz sinüsten kaynaklanır. Yerleşim yerine göre : klinoidal, sfenokavemöz, sfenoorbital, sfenopetrozal veya sfenopetroklival olabilirler. (82) Genellikle tek taraflı olur ve orta kraniyal fossaya, petroz kemiğe veya klivus boyunca arka kraniyal fossaya uzanabilirler.

Meckel's cave meningiomları petroz kemiğin ön 1-2/3'nü tahrip ederler. Ayrıca subdural mesafeden ilerleyerek kavemöz sinüse yayılırlar.

Serebellopontin köşede yerleşen meningiomlar ise petroz kemiğin dorsal kısmından köken alarak porus akustikus, juguler foramen veya hipoglossal foramene yayılabilirler. Tipik bir köşe lezyonu gibi serebellar hemisfer ve ponsa basabilirler. Alttaki kemiği de infiltre ederek petrozal erozyon oluşturabilirler. (82)

#### **Basal Lateral:**

Dış sfenoid kanat meningiomları dışa doğru yayılma eğilimi gösterirler, temporal squamayı erode ederek subgaleal kitle görüntüsü verebilirler. Aşağı büyüyerek pterigopalatin çukura yayılabilirler. Silviyan fissur boyunca çok ilerilere kadar da yayılabilirler.

#### **Fissural Meningiomlar :**

Falks meningiomları falksın olduğu her yerde görülebilirler. Süperior sagittal sinüsün altından başlar, hem süperior hem de inferior sagittal sinüse kadar uzanır hatta sinüsleri tıkayabilirler. Dış ve iç olarak iki grupta incelenirler. Tentorium meningiomları ise tentoriumun iç ya da dış halkasından gelişebilir. Meningiomalara hem falks hem de tentoriumdan köken alarak straight sinüsü tıkayabilirler.

#### **Silviyan Meningiomları:**

Bu meningiomalara silviyan fissurun ön, orta veya arkasından köken alabilirler.

#### **Dorsal meningiomları:**

Parasagittal, paramedian veya lateral yerleşim göstererek üstündeki kemikte erozyon ya da hiperostoz şeklinde değişikliklere yol açarlar. Kemik yumuşak ya da sert olabilir, belirgin bir kuralı yoktur. Parasagittal meningiomları süperior sagittal sinüs ve konveksite durası birleşim yerinden ya da dış lakünlerden köken alarak frontal, santral, parietal ve oksipital yerleşim gösterir. Genellikle tek taraflı lezyonlar olmasına karşın bilateral yayılımda gösterebilirler

Paramediyan meningiolar konveksite durasmdan k6ken alarak alttaki girus ve sulkuslara baskı oluştururlar.

İnfratentoryal yerleşimli serebellar konveksite meningioları hemisferi 6rten duradan k6ken alarak median, paramedian veya lateral yerleşim g6sterirler.

### **İntraventrik6ler Meningiolar:**

Koroid pleksus ve tela koroidea'mn araknoid cap h6crelerinden k6ken alırlar. Sıklıkla trigonda (Oksipital hom ve temporal hom'un lateral ventrik6l g6vdesiyle birleşme yeri) g6r6lmekle beraber nadiren foramen monro i6indedede gelişebilirler.

### **Orbital Meningiolar:**

Optik foramen, optik kanallar ya da orbitanın i6inde gelişebilir. Orbitayı 6evreleyen duradan k6ken alarak optik kanal ya da superyor orbital fissur i6inden orbitaya yayılabilir. Nadiren orbital duvarları yiyerek orbitaya uzanır.<sup>(83)</sup>

### **Kalvaryal Meningiolar:**

Meningiolar nadiren intradural komponentli olmadan ekstradural olarak skalp, temporal kemik, juguier foramen, orbital tavan, orbita, paranazal sin6sler, inffatemporal fossa ve boyun parotid bezlerinde yerleşirler.

## **WHO sınıflandırmasına g6re meningotelial h6cre k6kenli t6m6rler <sup>(85)8,89)</sup>**

### **A)Meningioma**

- 1- Meningotelial
- 2- Fibr6z (Fibroblastik)
- 3- Transisyonel
- 4- Psammomat6z
- 5- Anjiomat6z

- 6- Mikrokistik
  - 7-Sekretuar
  - 8- Clear Hücreli
  - 9- Kordoid
  - 10- Lenfoplazmositten zengin
  - 11- Metaplastik
- B) Atipik Meningioma
- C) Papiller Meningioma
- D)Anaplastik (Malign) Meningioma

Atipik ve malign meningiomlar lehine sayılabilecek histopatolojik bulgular arasında hiperselülarite, yapının kaybolması, çekirdek pleomorfizmi, mitotik indeks artması, tümör nekrozu ve beyin invazyonu bulunmaktadır (90).

Agresif meningiomların sitogenetiği incelendiğinde monozomi 22' nin agresif meningiomların tek genetik anomalisi olmayıp sadece tümorogenezisin erken bir bulgusu olduğu anlaşılmaktadır. Bunun dışında karışık karyotip yapıları, disentrik veya halka kromozomlar, kromozom 1,2,6 anomalileri atipik ya da agresif davranışın geç genetik davranışlarıdır. (<91,92)

#### **SEMPTOMLAR:**

Baş ağrısı (% 84.8), bulantı-kusma (% 42.15), konvulsiyon (% 27.61), motor defisit (% 18.60), görme bozukluğu (% 16.86), semptom vermeyen (%10). (93).

#### **TANI YÖNTEMLERİ :**

**Direk Kafa Grafisi :** Direk kafa grafisinde 3 ana değişiklik gözlenir : Hiperostoz, kalvaryumun vasküler gölgelerinde artış ve tümör kalsifikasyonu. Bu bulguların hepsi birarada görülebileceği gibi hiçbir patolojik bulgu görülmemesi de olağandır.

**Anjiografi :** Cerrahi yaklaşımı planlamak, büyük dural sinüslerin açıklığını anlamak ve mümkünse preop. embolizasyon yapmak için kullanılır.

- Genellikle eksternal karotid arter sisteminin meningial dallarında olmak üzere genişlemiş ve kıvrımları artmış besleyici damarlar görülür.

- Afferent arterlerin besleyici ana trunk'dan daha kalın olması gibi anormal dallanmalar olabilir.

- Besleyici arterlerin hilusta veya meningiomun oturduğu durada "sun burst" görünümü oluşturması,

- Tümörün içine giren küçük arterlerde tırbüşon görünümü

- Geç venöz fazda uzamış homojen boyanma olur.

**Bilgisayarlı Tomografi :** Kontrastsız BT görünümü genellikle yuvarlak, düzgün ve keskin kenarlı ekstraaksiyal lezyon olup isodens veya hiperdenstir. Küçük hipodens intratümoral kistler tümörün merkez veya periferinde görülebilir. Daha büyük nekroz alanlarına da rastlamak mümkündür. Tümörün bütünüyle kalsifiye olması veya meningiomun içinde kalsifiye komponent bulunması mümkündür. BT'de genellikle geniş bir dural kaide görülür. Nadir olarak dural bağlantısı olmayan meningiom bildirilmiştir. (94). Benzer şekilde tamamen parankimal yerleşimli meningiom da tespit edilmiştir. (95)

Büyük tümörlerde belirgin kitle etkisi görülür. Bu etki kısmen perilezyonel ödeme bağlıdır. Serebral korteksle isodens olan bazı küçük meningiomlar kontrastsız BT kesitlerinde görülmeyebilirler.

Meningiomlar IV kontrast sonrası büyük ölçüde kontrast madde tutarlar. Heterojen boyanma nedenleri arasında tümör içi nekroz, kist oluşumu veya kanama alanları sayılabilir.

**Magnetik Rezonans :** Meningiomlar T1 ağırlıklı kesitlerde gri cevhere kıyasla hemen hemen isointens veya hafif hiperintens görünürler.

Çoğu meningiom kısa TE/uzun TR(proton dansitesi) görüntülerinde gri cevhere göre isointens veya hafif hiperintens gözlenirler. (96,97) Bazı çalışmalarda T2 ağırlıklı kesitlerde meningiomlar gri cevhere göre çoğunlukla isointens veya hafif hiperintens görülmüşlerdir (96).

MR'da meningiomlar yoğun ve homojen olarak boyanırlar.

Dural tail (Dural kuyruk) işareti meningiom kenarlarından birkaç cm daha fazla uzanan, kalınlaşmış ve kontrast tutan durayı ifade eder ve MR'da sıklıkla rastlanır. Ekstraaksiyal bir kitle ile birlikte görüldüğü zaman dural tail büyük ölçüde meningiomu telkin ederse de spesifik değildir. Daha önceleri dural kuyruk duranın tümoral tutulumu olarak düşünülmüş, ancak daha sonra bazı hastalarda meningeal gevşek konnektif dokunun reaktif proliferasyonu olduğu gösterilmiştir.

İntrakranial meningiomların yaklaşık 2/3'ünde değişik derecede peritümoral beyin ödemi vardır. Bu ödem genellikle tümör büyüklüğü ile orantılı olmayıp hastalığın mortalite ve morbiditesine olumsuz etkide bulunur. (98,99,100) Ödem oluşumunu açıklamak için şimdiye kadar serebral bası teorisi, vasküler bası teorisi, sekretuar teori, hormonal teori ve hidrodinamik teori gibi teoriler öne sürülmüş, ancak bu teorilerden hiçbirisi beyin ödemi oluşum sebep veya sebeplerini tam olarak açıklayamamıştır., (100) Peritümoral ödemin ayrıca tümör büyüklüğü (101), lokalizasyon (102), histolojik özellikler (103), seks hormonu reseptörleri varlığı (104) ve peritümoral venöz staz (105) gibi potansiyel olarak peritümoral ödem gelişimine yol açacak faktörlerle ilişkisi de araştırılmıştır. MIB -1 immün boyası kullanılarak belirlenen büyüme fraksiyonlarının peritümoral beyin ödeminin şiddetiyle birlikte arttığı görülmüş ve böylece tümör agresifliği ile ödem gelişimi arasında yakın bir ilişki ortaya konmuştur. (106) Peritümoral ödemle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) ve messenger RNA arasında sıkı bir ilişki

gösterilmiş ve VEBF'nin ödem etyolojisinde önemli faktör olduğu iddia edilmiştir. (99)

Meningiomlarda %1-4 oranında kistik komponent görülebilir. Bazı olgularda hızlı nörolojik kötüleşme olabilir. Kistik meningiomlu olgularda bu kötüleşme 3 mekanizma ile açıklanmaktadır.

- 1- Hızlı intratümoral kistik genişleme,
- 2- Peritümoral ilerleyici ödem,
- 3- Meningiominun yapısal olarak sekretuar oluşu.

Nauta ve arkadaşları (100) kistik meningiomları anatomik olarak 4 gruba ayırmışlardır:

Tip 1 : Kist makroskobik tümör tarafından çevrelenmektedir. Bazı yazarlar bu türü gerçek kistik meningiom olarak nitelemektedirler (101).

Tip 2: Kist tümörün periferindedir. Kistin çevresinde mikroskobik bir tümör rimi olur.

Tip 3: Kist tümöre bitişiktir ve normal beyin dokusu içindedir.

Tip 4: Kist tümör veya beyin parankimi içinde olmayıp subaraknoid mesafede lokalizedir.

MR özellikleri ile histolojik yapı arasında korelasyon varlığına ait çalışmalar vardır. T1 ağırlıklı görüntülerde önemli bir bilgi sağlanmadığı çünkü çoğu meningiominun T1 ağırlıklı kesitlerde isointens olduğu bilinmektedir. Fibroblastik, transisyonel ve mikst tip tümörlerin T2 ağırlıklı kesitlerde sinsisyel ve anjioblastik tümörlere kıyasla daha az intens olduğu bildirilmiştir. (90,97) Buna karşın başka bir çalışmada meningotelial meningiomlarda bulgular her zaman benzerlik göstermemiş, fibroblastik meningiomların çoğu T2 kesitlerde düşük sinyal intensitesi göstermiş ve cerrahide sert tümörler olarak görülmüşlerdir. Anjioblastik tümörlerin çoğu ise T2 kesitlerde yüksek intensite göstermiş ve ameliyatta yumuşak olarak izlenmişlerdir (109).

## **RADYOTERAPİ**

Radyoterapinin meningiom tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Klasik bilgi meningiomların radyorezistan olduğu şeklindedir. (no) Ancak yüksek rekürens oranları göz önüne alındığında radyoterapi benign ve malign meningiomlarda kullanılmaktadır. Carella ve ark (ni) rezeksiyonun total veya subtotal yapılmasını önemsemeyen tüm malign meningiomlara radyoterapi uygulamasından yanadırlar. Wara ve ark (12) 5 yıllık bir takip sonucu olarak subtotal tümör rezeksiyonu yapılan hasta grubunun ameliyat sonrası radyoterapi almayanlarda % 74 oranında tümör rekürensini olduğunu, bu oranın radyoterapi alanlarda ise % 29 olduğunu bildirmişlerdir. Chan ve ark. İse malign meningiomda radyoterapi alanların ortalama yaşam sürelerini 5 yıl, almayanların ise 7 ay olduğunu gözlemişlerdir (n<sub>3</sub>). İnoperabl olarak kabul edilen meningiomlarda palyatif radyoterapinin etkili olduğu görülmüştür.

Genel radyoterapi endikasyonları şunlardır:

- a) İnoperabl tümörlerde palyatif olarak
- b) Tüm malign ve rekürens tümörler
- c) Rezidü tümörler
- d) Tıbbi olarak inoperabl veya cerrahi girişimin ağır nörolojik defisite yol açması riskinin yüksekliği,
- e) Çok vasküler tümörler.

Bu tablo esnek olup tamamen hekimin insiyatifine bağlıdır. Ama tutum öncelikle cerrahi tedavi olmalıdır.

## **EKSTRAKRANİAL METASTAZ:**

Ekstrakranial meningiom metastaz oranı 1/1000 olarak bildirilmiştir. İntrakranial meningiomun tanısından 12 yıl sonra 5. lumbal vertebraya metastaz saptanmıştır (114). Literatürde akciğer metastazı da bildirilmiştir (115). Metastaz dışında intra kranial boşluk harici ve dura ile bağlantısı olmayan primer ektopik meningiomlar da bildirilmiştir. Bunun

kaynağının multipotent mesenkimal hücreler olduğu ya da embriyonik kafatasının füzyon bölgelerindeki araknoid hücre artıklarına bağlı olduğu düşünülmektedir. (iiö.ın.11s)

## BAKIR

Ağız yoluyla alınan bakırın %32'si duodenumdan emilir. Bakır'ın emilimi, diğer çeşitli mineral ve organik maddelerin besindeki düzeyine , barsağın asiditesine bağlıdır.

Bakır barsaktan emildikten sonra, portal sistemde albumine, aminoasitlere ve bakır taşıyan proteinlere bağlanır. Karaciğerde, hepatositler, bakır aminoasit ve albuminden alır. Bakır homeostazisini sağlayan anahtar organ karaciğerdir.

Karaciğere gelen bakır büyük oranda seruloplazmine bağlanır ve hedef organa taşınır.

Yetişkin bir kişi besinlerle günlük 2-5 mg bakır alır ve bunun 0.6-1.6 mg barsaktan emilir.

Spinal kordun myelinizasyonu, kardiyak fonksiyon, kemik formasyonu, pigmentasyon ve bağ dokusu formasyonunda bakırın önemli rolü vardır. Anemide demir eksikliğinden ziyade bakır eksikliğinin rolü olduğu, bakır eksikliğinin demir emiliminde yetersizliğe neden olduğu belirlenmiştir.

Serum bakır düzeyi Wilson hastalığı, kwashiorkor, kistik fibrozis, akut ve kronik enfeksiyonların birçoğunda düşer ve nötropeniye neden olur.

Lösemi, hodgkin hastalığı, çeşitli anemiler, kollojen düzensizliği, hemokromatozis ve myokard enfarktüsünde serum bakır düzeyinin arttığı tespit edilmiştir.

## ÇİNKO

Çinko, karbonhidrat, lipid, protein, nükleik asit ve bağ dokusu metabolizmasında önemli rol oynayan bir elementtir. DNA ve RNA polimeraz için bir kofaktördür.

Vücutta bulunan 1.4-2.3, gr çinko'nun büyük bir kısmı deri ve kemiklerde bulunur. Kanda çinkonun %75-85'i eritrositlerde karbonik anhidraz halinde, % 12-22'si plazmada, %3'de lökositlerde yer alır.

Günlük besinlerle alınan ortalama 10-25 mg çinkonun yaklaşık 5 mg'ı ince barsaklardan aktif transportla emilir. Büyüme ve gelişme döneminde çinkonun emilim miktarı da artar. Büyüme döneminde çinko eksikliği cüceliğe ve seksüel gelişim bozukluğuna neden olur.

## MATERYAL VE METOD

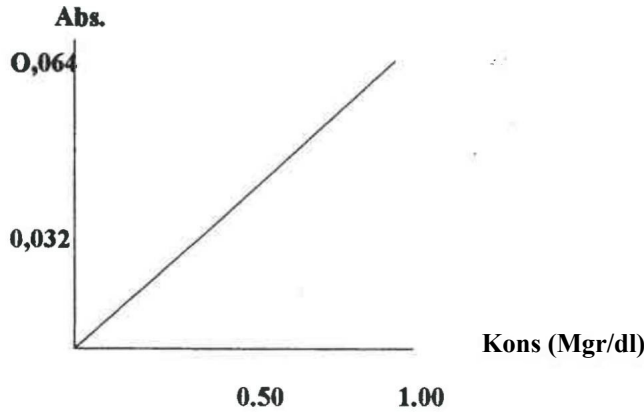
Bu çalışma, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroşirurji servisinde 1999 Ocak - Haziran ayları arasında opere edilen 33 hasta ile gerçekleştirildi. Çalışmaya, hasta grubu olarak patolojik tanısı glial tümör olan 19 hasta, meningiom olan 5 hasta ve kontrol grubu olarak Anterior kominikan arter anevrizması nedeniyle girus rektus rezeksiyonu yapılan 5, lomber disk hernisi öntanısı ile myelografi yapılan ve BOS alınan 4 hasta dahil edildi. Daha önce opere edilen, radyoterapi veya kemoterapi gören hastalar çalışma grubunun dışında bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde bakır ve çinko eksikliği bulgusu yoktu. Tümörden alınan biopsi örnekleri ve kontrol grubundan alınan girus rektus dokusu steril plastik enjektör içerisine alındı. Venöz kan örneklerinin santrifüj yöntemi ile serumları ayrıştırıldı ve steril plastik tüplere alındı. Beyin omurilik sıvısı, 18 numara spinocan ile L4-L5 mesafesinden alındı.

Eser element ölçümleri SHIMADZU AA- 680 model atomik absorpsiyon spektrofotometresinde gerçekleştirildi. Eser elementlerin saptanması sırasında cam malzemeden gelebilecek kontaminasyonu önlemek amacıyla özellikle plastik malzeme kullanılmasına özen gösterildi.

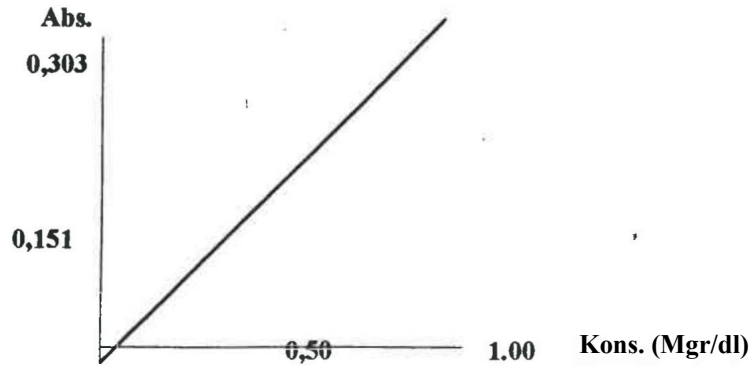
Alman serum, beyin omurilik sıvısı, tümör dokusu ve normal beyin dokusu örnekleri ölçüm yapılmaya kadar -18 santigrad derecede saklandı (H9). Serum ve beyin omurilik sıvısının, ölçüm yapılacağı zaman, oda sıcaklığına gelinceye kadar çözümleri beklendi ve direk olarak ölçümleri yapıldı. Tümör dokusu ve normal beyin dokusu tartıldıktan sonra üzerlerine 2 ml derişik HNO<sub>3</sub> ilave edilerek etüde 100 santigrad derecede 1 saat bekletildi. Bu işlemi takiben numuneler soğutulduktan sonra üzerlerine 2 ml derişik HCl ilave edilerek tekrar etüde 120

santigrad derecede, asidin yarısı buharlaşınca kadar bekletildi. Sonra çıkartılarak soğumaya bırakıldı ve soğuduktan sonra 5 ml'ye tamamlayacak şekilde üzerlerine bidistile su ilave edildi. Ölçüm direkt olarak yapıldı.

Element ölçümleri için, Titrisol 1000  $\pm$  0.002 mg. (Merck) standart stok solüsyonundan çinko için 0.5 ve 1, bakır için 1 ve 2 Mikrogram/ml'lik standart çözeltiler hazırlandı. Blank (kör) olarak, bidistile su kullanıldı. Alette her elemente özel dalga boyunda ışık veren HCL ( Hollow Cathod Lamp) lambaları ile, yine her elemente uygun hava-asetilen gaz karışımı, süt aralığı, HCL ve BGC (Background) modlan seçildi. Bu şartlarda blank ve standart çözeltiler alete verilerek kalibrasyon grafikleri çizildi (120). Hazırlanan örnekler direkt olarak alete verilerek eser element konsantrasyonları tayin edildi.



Spektrofotometreden elde edilen Bakır (Cu) kalibrasyon grafiği



Spektrofotometreden elde edilen çinko (Zn) kalibrasyon grafiği.

## OLGULAR:

### Tümör Grubu Hastalar:

1.Hasta : Yaş-33, Cinsiyet- Erkek

Patolojik tanı: Glioblastoma Multiforme

	Zn	Cu
Doku(ngrZgr)	10.48	1.05
Serum(ml/dl)	65.4	59.8
BOS(mVdl)	5.2	2.9

2.Hasta : Yaş - 67, Cinsiyet - Kadın

Patolojik tanı: Glioblastoma Multiforme

	Zn	Cu
Doku(p.gr/gr)	21.16	0.96
Serum(ml/dl)	74.5	135.9
BOS(ml/dl)	12	3.1

3.Hasta : Yaş - 43, Cinsiyet - Erkek

Patolojik Tanı: Glioblastoma Multiforme

	Zn	Cu
Doku(p.gr/gr)	12.22	3.04
Serum(mVdl)	50.2	99.3
BOS(mVdl)	5.3	1

4. Hasta : Yaş-75, Cinsiyet - Erkek

Patolojik Tanı: Glioblastoma Multiforme

	Zn	Cu
Doku(ji.gr/gr)	14.4	0.58
Serum(ml/dl)	54.5	83.6
BOS(mVdl)	6.1	4.9

S.Hasta : Yaş - 65, Cinsiyet - Erkek Patolojik

Tanı:Glioblastoma Multiforme

	Zn	Cu
Doku(p.gr/gr)	63.18	0.94
Serum(ml/dl)	63.5	94.6
BOS(ml/dl)	3	2.6

**6.11 hasta : Yaş-54, Cinsiyet - Erkek**  
**Patolojik Tanı : Glioblastoma Multiforme**

	Zn	Cu
Doku(jıgr/gr)	42.84	2.22
Serumı(ml/dl)	35.8	83,7
BOS(ml/dl)	3.3	0.5

**7. Hasta : Yaş- 54, Cinsiyet- Kadın**  
**Patolojik Tanı: Astrozitoma**

	Zn	Cu
Doku(jı-gr/gr)	18.55	2.61
Serum(ml/dl)	40	110.6
BOS(ml/dl)	4.3	6.5

**8. Hasta : Yaş- 37, Cinsiyet - Erkek**  
**Patolojik Tanı: Glioblastoma Multiforme**

	Zn	Cu
Doku(nggr/gr)	16.58	1.37
Serum(ml/dl)	66.2	62.7
BOS(mVdl)	8.5	5.2

**9. Hasta : Yaş- 63, Cinsiyet - Erkek**  
**Patolojik Tanı: Glioblastoma Multiforme**

	Zn	Cu
Doku(jıgr/gr)	58.82	1.59
Serum(ml/dl)	88.2	92.4
BOS(ml/dl)	8.4	1.4

**10. Hasta : Yaş- 72, Cinsiyet - Kadın**  
**Patolojik Tanı: Glioblastoma Multiforme**

	Zn	Cu
Doku(pıgr/gr)	16.05	12.37
Serum(ml/dl)	47.5	121.9
BOS(ml/dl)	8.6	9.7

**11. Hasta : Yaş-65, Cinsiyet - Kadın Patolojik Tanı: Diffüz astrositom**

	Zn	Cu
Doku(jıgr/gr)	63.74	1.91
Serum(ml/dl)	43.5	81.8
BOS(ml/dl)	4.8	12

12. **Hasta : Yaş - 64, Cinsiyet - Erkek**

Patolojik Tanı: Glioblastoma Multiforme

	Zn	Cu
Doku(ugr/gr)	27.13	1.95
Senim(ml/dl)	63.1	77
BOS(ml/dl)	4.3	6.1

13. **Hasta : Yaş - 69, Cinsiyet - Erkek**

Patolojik Tanı: Glioblastoma Multiforme

	Zn	Cu
Doku(ngr/gr)	18.50	2.13
Serum(ml/dl)	74.2	121
BOS(ml/dl)	4.6	3.6

14. **Hasta : Yaş - 63, Cinsiyet- Kadın**

Patolojik Tanı Glioblastoma Multiforme

	Zn	Cu
Doku(ggr/gr)	47.33	4.17
Serum(ml/dl)	28.1	105.9
BOS(ml/dl)	2.2	4.1

15. **Hasta : Yaş - 65, Cinsiyet - Erkek**

Patolojik Tanı: Glioblastoma Multiforme

	Zn	Cu
Doku(ligr/gr)	59.94	2.39
Senim(ml/dl)	36.4	137.1
BOS(ml/dl)	6.1	5.9

**Düşük grade'li glial tümörü olan hastalar:**

16. **Hasta : Yaş - 20, Cinsiyet - Erkek**

Patolojik Tanı: Pleomorfik ksantoastrosiloma

	Zn	Cu'
Doku(ngr/gr)	53.6	2.58
Senim(ml/dl)	45.4	90.5
BOS(mvdl)	2.8	1.9

**17. Hasta : Yaş- 47, Cinsiyet - Erkek**

**Patolojik Tanı: Pleomorfik ksantoastrocitoma**

	Zn	Cu
Doku(nggr/gr)	79.08	6.84
Serum(ml/dl)	70.1	113
BOS(mVdl)	1.9	1.6

**18. Hasta : Yaş- 37, Cinsiyet Erkek**

**Patolojik Tanı: Düşük grade'li glial tümör**

	Zn	Cu
Doku(nggr/gr)	16.49	2.07
Serum(ml/dl)	47.2	86.7
BOS(ml/dl)	1.9	4.2

**19. Hasta : Yaş - 42, Cinsiyet - Kadın**

**Patolojik Tanı: Düşük grade'li glial tümör**

	Zn	Cu
Doku(nggr/gr)	14.25	2.55
Serum(ml/dl)	62.3	78.1
BOS(ml/dl)	1.4	0.8

**Patolojik Tanısı Meningiom olan Hastalar :**

**20. Hasta : Yaş - 68, Cinsiyet - Kadın**

**Patolojik Tanı: Meningotelyomatöz meningioma**

	Zn	Cu
Doku(nggr/gr)	9.47	0.75
Serum(ml/dl)	44.7	97.2
BOS(ml/dl)	3.5	1.1

**21.1 hasta : Yaş - 67, Cinsiyet - Kadın**

**Patolojik Tanı : Miks Meningioma**

	Zn	Cu
Doku(nggr/gr)	46.68	1.25
Serum(ml/dl) *	31.6	92.2
BOS(ml/dl)	8.1	8.2

**22. Hasta : Yaş - 54, Cinsiyet - Kadın**  
**Patolojik Tanı ; Transisyonel meningioma**

	Zn	Cu
Doku(ngrZgr)	23.81	1.51
Serum(ml/dl)	31.9	109
BOS(mlZdl)	4.6	6.4

**23. Hasta : Yaş : 44, Cinsiyet - Kadın**  
**Patolojik Tanı: Transisyonel meningioma**

	Zn	Cu
Doku(ggrZgr)	28.28	1.58
Serum(ml/dl)	4.5	9.3
BOS(mlZdl)	2	2.1

**24. Hasta : Yaş - 26, Cinsiyet - Kadın**  
**Patolojik Tanı: Meningotelyomatöz meningioma**

	Zn	Cu
Doku(ngrZgr)	69.83	2.14
Serum(ml/dl)	37.4	78.2
BOS(mlZdl)	4.3	4.3

### **KONTROL GRUBU:**

**Anevrizma cerrahisi sırasında girus rektus dokusu alınan hastalar:**

**I.Hasta : Yaş - 53, Cinsiyet - Erkek**

	Zn	Cu
Doku(jıgrZgr)	92.3	4.02
Serum(ml/dl)	32.5	92
BOS(mlZdl)	8.5	5.2

**2.Hasta : Yaş - 48, Cinsiyet - Erkek**

	Zn	Cu
Doku(ggr/gr)	51.07	4.31
Serum(ml/dl)	23.3	73.3
BOS(ml/dl)	5	3.4

**3.Hasta : Yaş - 25, Cinsiyet - Kadın**

	Zn	Cu
Doku(ggr/Zgr)	85.34	0.86
Serum(ml/dl)	21.4	67.6
BOS(ml/dl)	1.2	6.6

**4.Hasta : Yaş - 66, Cinsiyet - Kadın**

	Zn	Cu
Doku(ngr/gr)	38.83	1.48
Serum(ml/dl)	11.5	78.5
BOS(ml/dl)	5.1	10.8

**5.Hasta : Yaş - 15, Cinsiyet - Erkek**

	Zn	Cu
Doku(jgr/gr)	82.01	2.13
Serum(ml/dl)	30.9	59.8
BOS(ml/dl)	1.1	6.4

**Lomber disk hernisi olan, serum ve myelografi sırasında BOS alınan hastalar:**

**6. Hasta : Yaş - 50, Cinsiyet Kadın**

	Zn	Cu
Serum(ml/dl)	44.5	55.6
BOS(ml/dl)	4.1	6.4

**7.Hasta : Yaş - 38, Cinsiyet - Kadın**

	Zn	Cu
Serum(ml/dl)	45.8	78.4
BOS(mVdl)	0.9	4.6

**8.Hasta : Yaş - 42, Cinsiyet - Erkek**

	Zn	Cu
Serum(ml/dl)	44.4	72.7
BOS(ml/dl)	9.8	5.7

**9.Hasta : Yaş - 48, Cinsiyet - Erkek**

	Zn	Cu
Serum(ml/dl)	52.4	50.5
BOS(ml/dl) ••	4.4	5.2

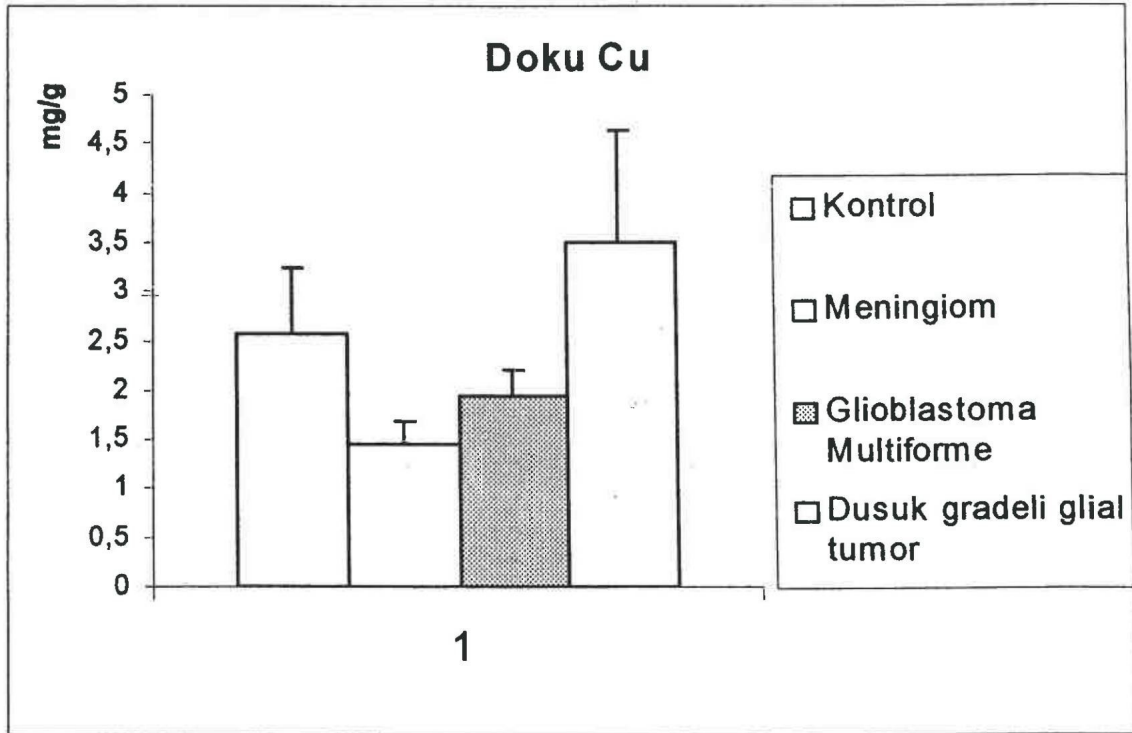
İstatistik analiz metodu olarak “ student’s t test “ kullanıldı.  
P<0.05 değeri anlamlı kabul edildi. (\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001)

Glioblatoma Multiforme, düşük grade’li glial tümörler ve meningioma ile kontrol grubunun, doku, serum ve beyin omurilik sıvısından elde edilen Bakır (Cu), Çinko (Zn) düzeyle’ri ile Cu/Zn oranları karşılaştırıldı.

Elde edilen sonuçlar aşağıdaki tablo ve grafiklerde gösterilmiştir.

Tablo 1: Doku Bakır(Cu) Düzeyi:

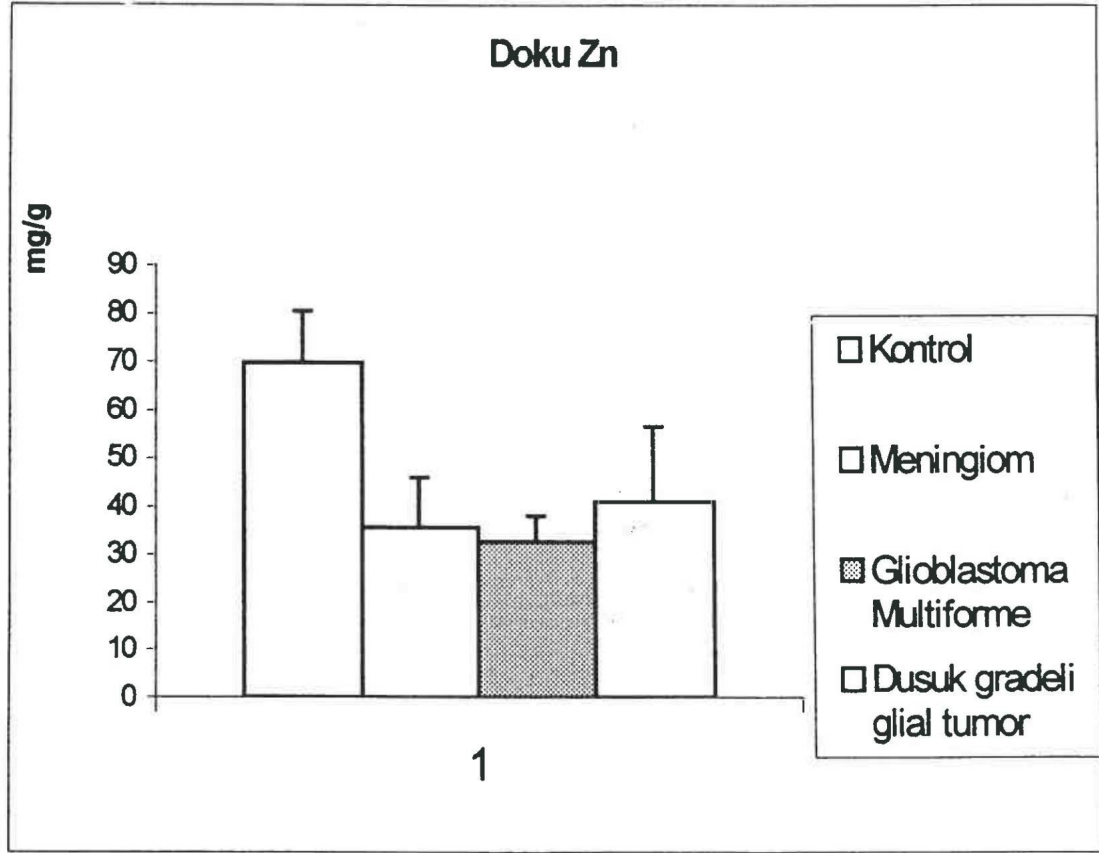
Tümör Grupları	Cu jg/g		p
	Ortalama	S.E	
Glioblastoma Multiforme (N=15)	1.95	0.24	p>0.05
Düşük grade'li glial tümörler (N=4)	3.51	1.12	p>0.05
Meningioma (N=5)	1.45	0.23	p>0.05
Kontrol (N=5)	2.56	0.69	



Doku bakır düzeyi hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. (p>0.05)

Tablo 2:Doku Çinko (Zn) Düzeyi:

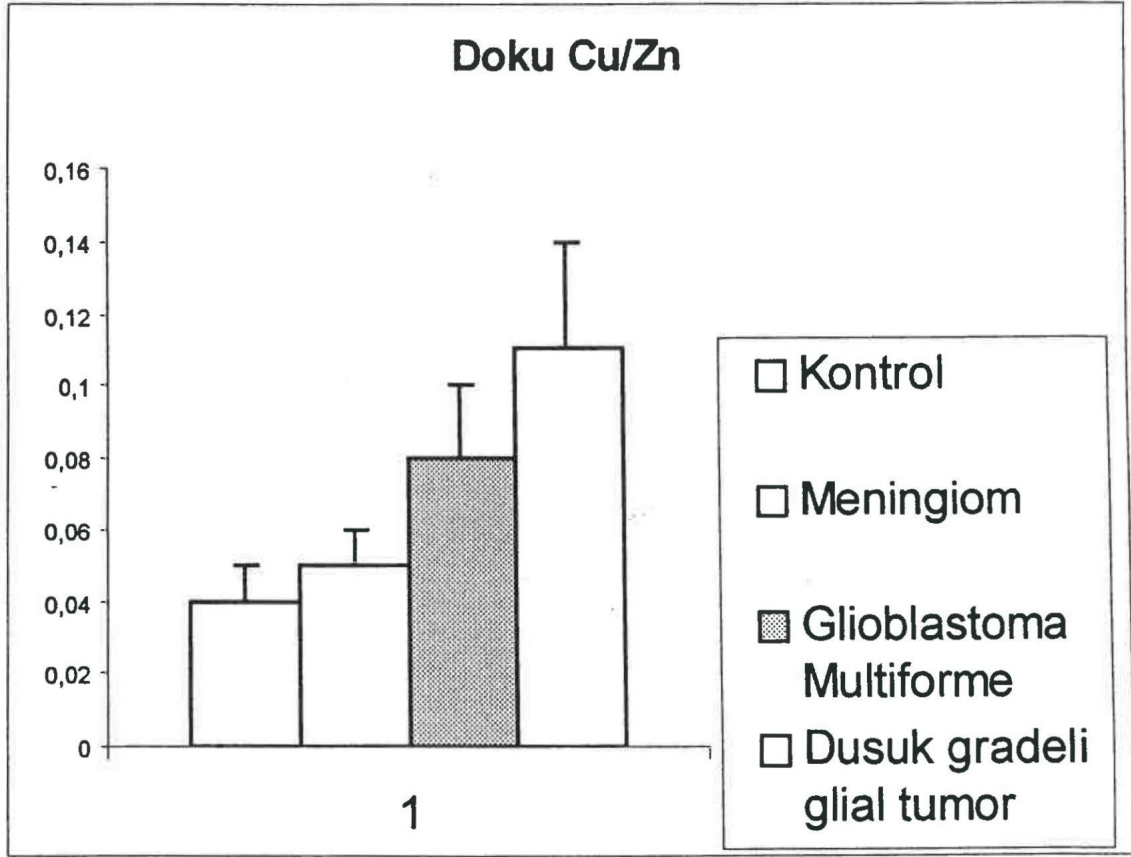
Tümör Grupları	Zn gg/g		P
	Ortalama	S.E.	
Glioblastoma Multiforme (N=15)	32,73	5.34	P<0.001
Düşük grade'li glial tümörler (N=4)	40.86	15.61	P>0.05
Meningioma (N=5)	35.61	10.42	P<0.05
Kontrol (N=5)	69.91	10.50	



Doku çinko düzeyi glioblastoma multiforme ve meningiomda, düşük grade'li glial tümörler ve kontrol grubuna göre daha düşük oranda bulundu. (GBM : $p<0.001$ , meningioma :  $p<0.05$ )

Tablo 3: Doku Bakır/Çinko Oranı (Cu/Zn):

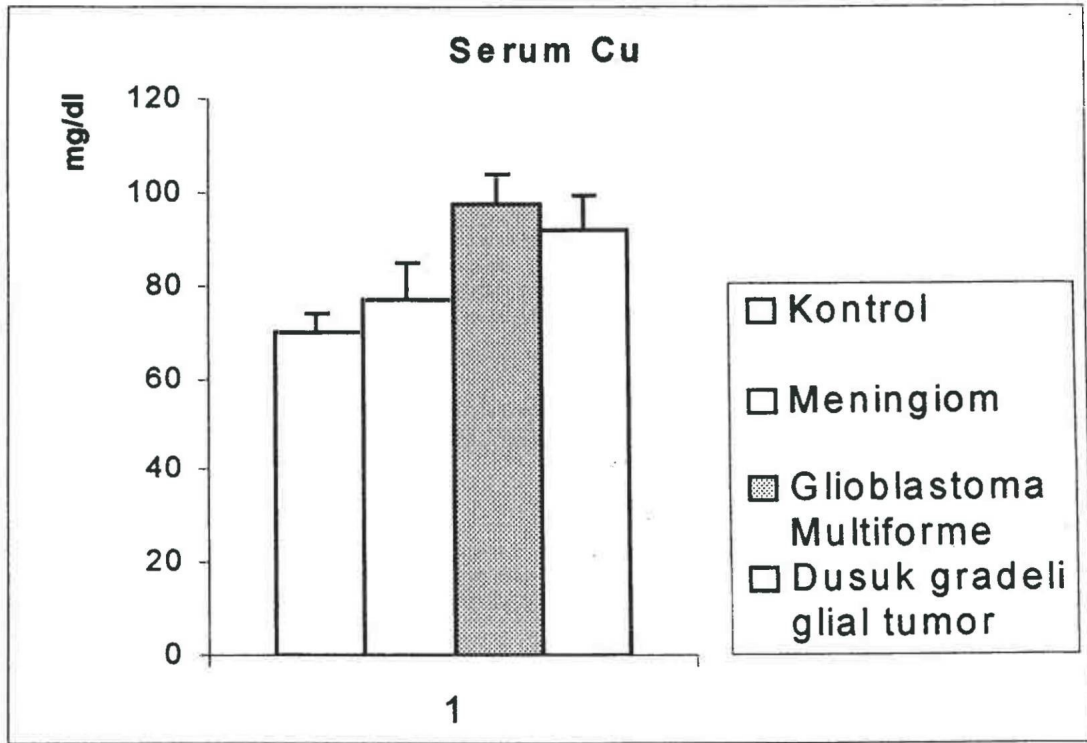
Tümör Grubu	Cu / Zn		P
	Ortalama	S.E.	
Glioblastoma Multiforme (N=15)	0.08	0.02	p>0.05
Düşük grade'li glial tümörler (N=4)	0.11	0.03	P<0.05
Meningioma (N=5)	0.05	0.01	p>0.05
Kontrol (N=5)	0.04	0.01	



Doku bakır/çinko düzeyi, düşük grade'li glial tümörlerde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ( $p<0.05$ ). Glioblastoma multiformede de Cu/Zn oranı meningiom ve kontrol grubuna göre yüksekti. Fakat istatistiksel olarak anlamsızdı.

Tablo 4 : Serum Bakır Düzeyi:

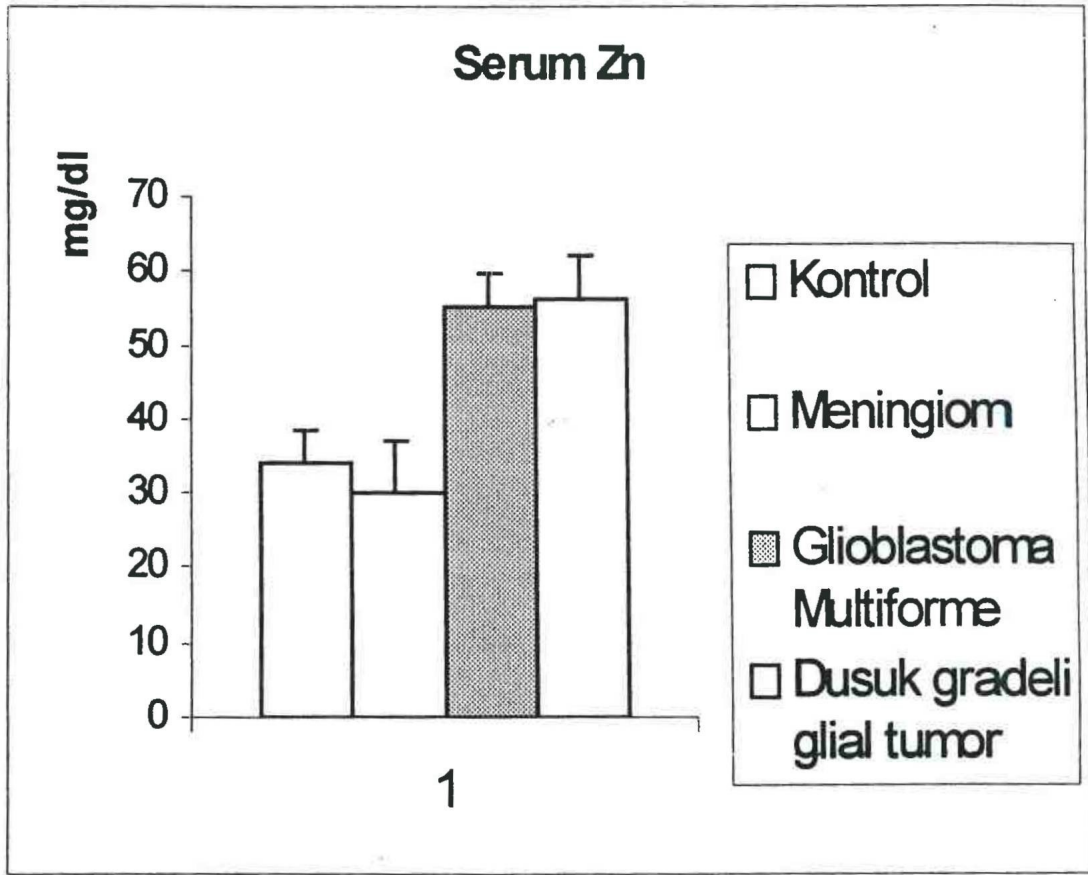
Tümör Grupları	Cu		p
	Ortalama	P-g/dJ S.E.	
Glioblastoma multiforme (N=15)	97.82	6.23	P<0.001
Düşük grade'li gliyal tümörler (N=4)	92.08	7.44	P<0.01
Meningioma (N=5)	77.18	7.67	p>0.05
Kontrol (N=9)	69.82	4.32	



Serum bakır düzeyi malign tümör grubundan olan glioblastoma multiforme ve düşük grade'li gliyal tümörlerde, benign bir tümör olan meningioma ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu. (GBM -  $p<0.001$ , düşük grade'li gliyal tümörler  $p<0.01$ )

Tablo 5: Serum çinko düzeyi

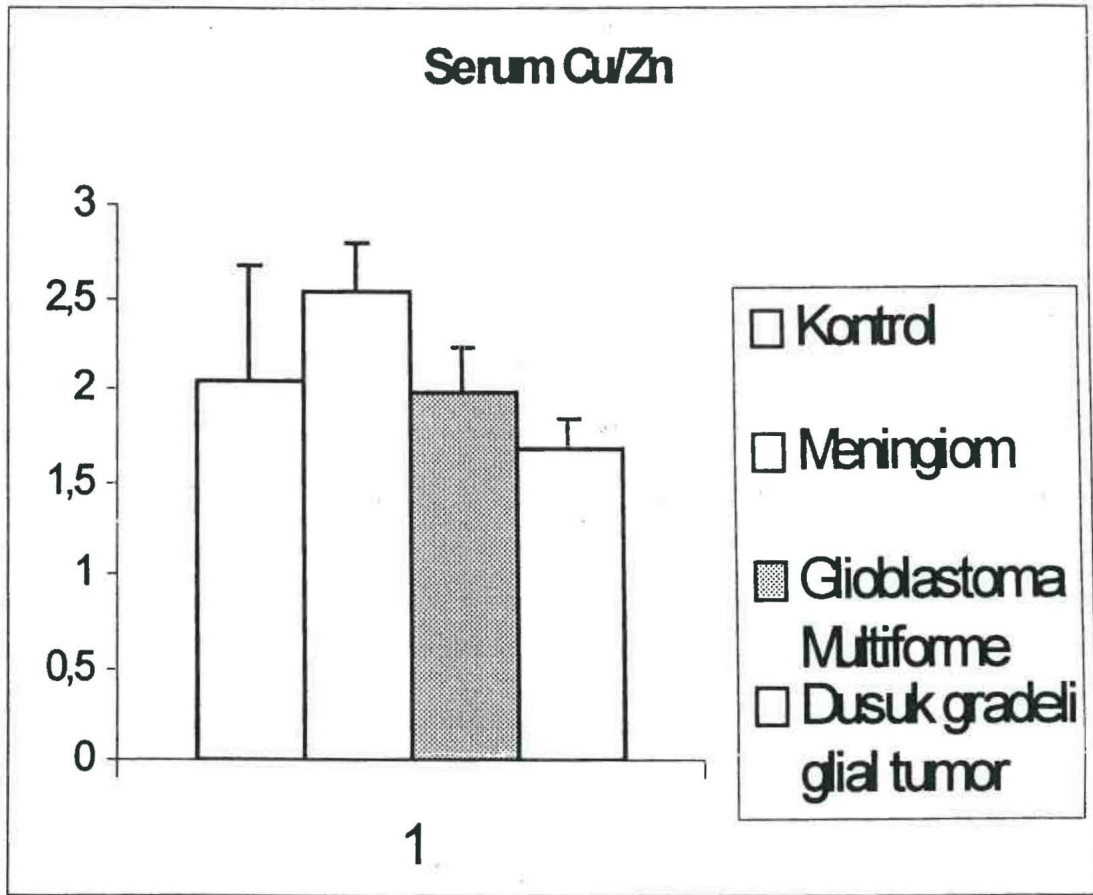
Tümör Grupları	Zn pg/dl		p
	Ortalama	S.E.	
Glioblastoma Multiforme (N=15)	55.41	4.42	P<0.001
Düşük grade'li glial tümörler (N=4)	56.25	5.97	P<0.01
Meningioma (N=5)	30.02	6.81	p>0.05
Kontrol (N=5)	34.08	4.55	



Serum çinko düzeyi de, serum bakır düzeyi gibi glioblastoma multiforme ve düşük grade'li glial tümörlerde diğer iki gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. (GBM - p<0.001, DGGT - p<0.01)

Tablo 6: Serum bakır/çinko oram

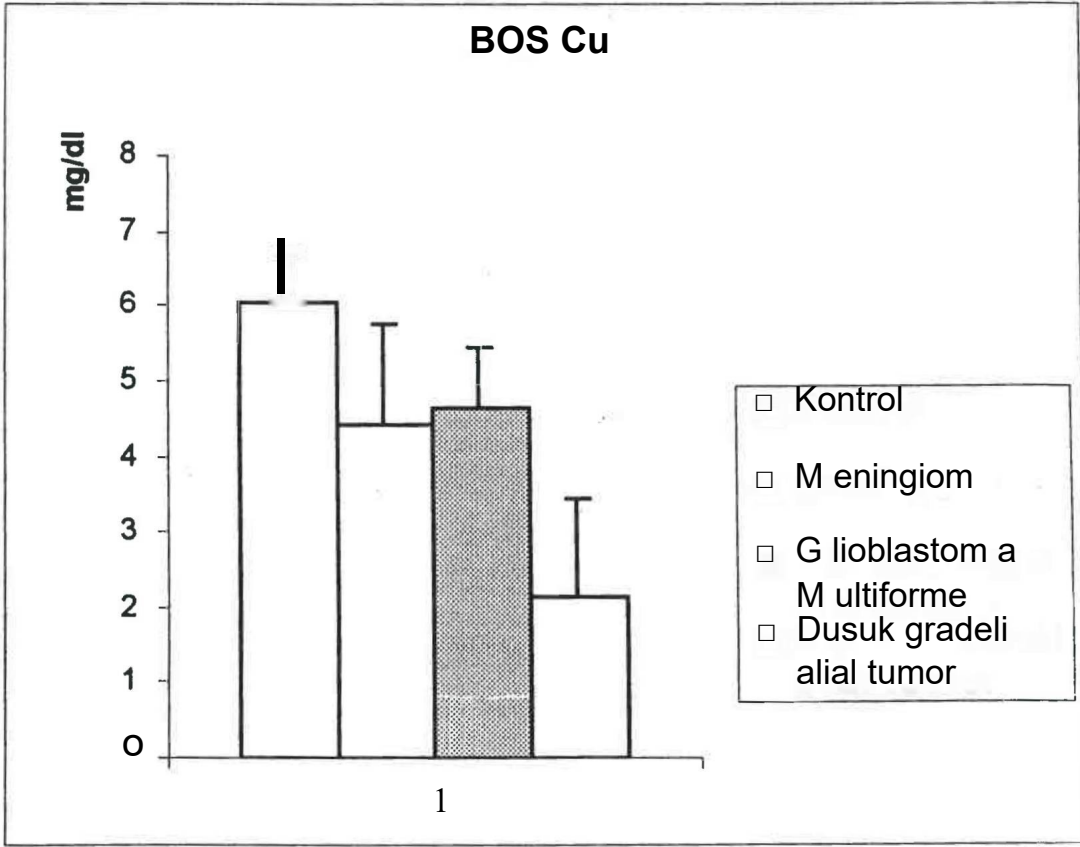
Tümör Gruplan	Cu/Zn		p
	Ortalama	S.E.	
Glioblastoma Multiforme (N=15)	1.98	0.24	P<0.01
Düşük grade'li glial tümörler (N=4)	1.67	0.16	P<0.05
Meningioma (N=5)	2.53	0.27	p>0.05
Kontrol (N=9)	2.05	0.63	



Serum Cu/Zn oram glioblastoma multiforme ve düşük grade'li glial tümörlerde diğer iki gruba göre anlamlı şekilde düşük bulundu. ( $p<0.01$  ve  $p<0.05$ )

**Tablo 7: BOS bakır düzeyi**

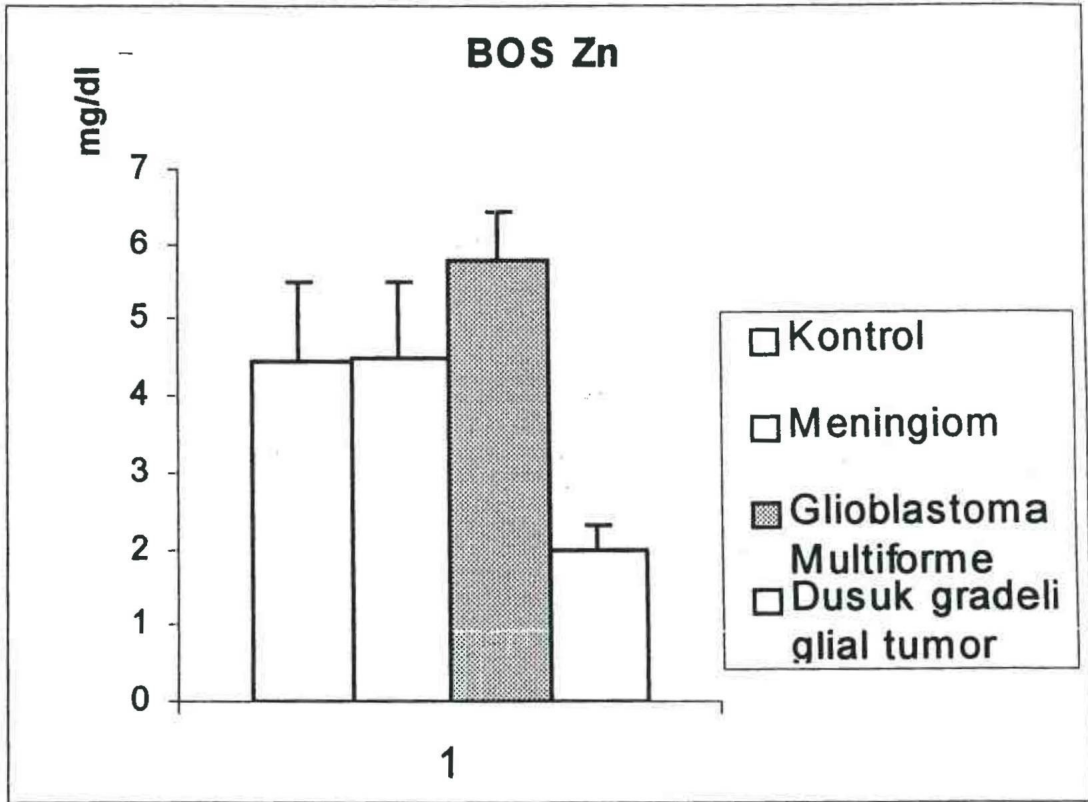
Tümör Grupları	Cu gg/dl		P
	Ortalama	S.E.	
Glioblastoma multiforme (N=15)	4.63	0.81	p>0.05
Düşük grade'li glial tümörler (N=4)	2.13	0.73	P<0.01
Meningioma (N=5)	4.42	1.32	p>0.05
Kontrol (N=9)	6.03	0.69	



BOS Cu düzeyi düşük grade'li glial tümörlerde diğer gruplara göre daha düşük düzeyde bulundu. (p<0.01)

Tablo 8: BOS çinko düzeyi

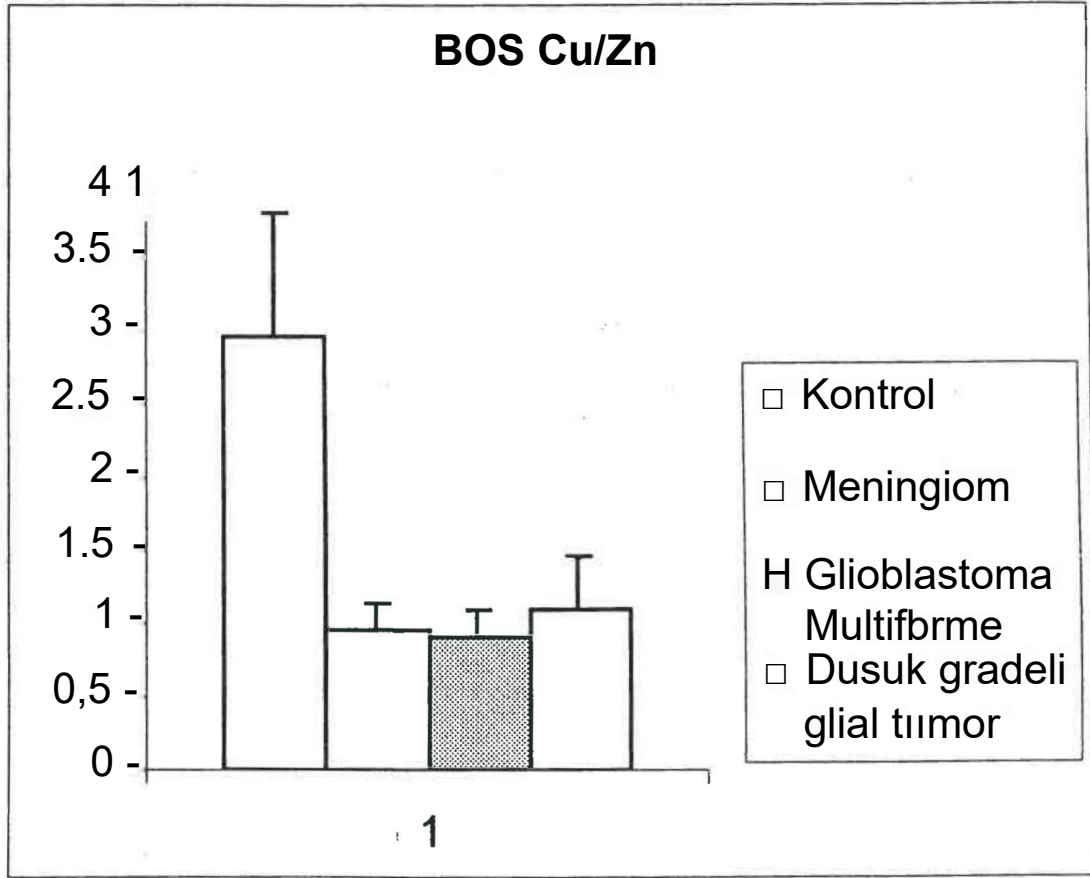
Tümör Grupları	Zn pıg/dl		P
	Ortalama	S.E.	
Glioblastoma multiforme (N=15)	5.78	0.67	p>0.05
Düşük grade'li glial tümörler (N=4)	2.00	0.29	p>0.05
Meningioma (N=5)	4.50	1.01	p>0.05
Kontrol (N=9)	4.46	1.06	



BOS çinko düzeyi düşük grade'li glial tümörlerde diğer gruplara göre daha düşük oranda tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 9: BOS bakır/çinko oranı

Tümör Grupları	Cu/Zn		P
	Ortalama	S.E.	
Glioblastoma multiforme (N=15)	0.92	0.17	P<0.001
Düşük grade'li glial tümörler (N=4)	1.08	0.38	p>0.05
Meningioma (N=5)	0.95	0.18	p>0.05
Kontrol (N=9)	2.95	0.85	



BOS Cu/Zn oranı glioblastoma multiforme'de diğer gruplara göre daha düşük düzeyde bulundu. Bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı.

## TARTIŞMA

Eser elementler, aktivator veya inhibitörleri etkileyerek, protein ve diğer elementlerle birlikte bağlanma bölgeleri için yarışarak, membran geçirgenliğini etkileyerek veya diğer mekanizmalar yoluyla biyolojik sistemlerde rol oynarlar (12i). Çekirdek içinde Zn, nükleik asit polimeraz için önemli bir kofaktördür. Nükleik asit polimeraz hücre büyümesinde rolü olan yüksek mitotik aktivitede etkili bir enzimdir. Hayvan deneylerinde, çinkodan yoksun diyet ile tümör büyümesi önlenmiştir (122,123). Buna göre çinkonun neoplastik hücrelerin büyümesi için önemli bir kofaktör olduğu söylenebilir. Cu, seruloplazmin, cytochrome oxydase ve tyrozinaz gibi metaloenzimlerin önemli bir komponentidir (124). İyonize Cu, adheziv proteinlerin, fibronektin Ve kollojen'in hücre dışı sıvıda sentezini artırır. Bu proteinler, neoplastik hücrelerin migrasyonunu stimüle eder (125,126). Bu iyon, aynı zamanda heparin ve anjiojenik bir protein olan fibroblast büyüme faktörüne bağlanarak hücre migrasyonunu hızlandırır (127,128).

Eski yayınlar, akciğer kanseri (129), över kanseri <130), gastrointestinal sistem kanserleri (132) ve bazı hematolojik kanserlerde (13i) serum Cu ve Zn düzeylerinin değiştiğini göstermişlerdir. Lightman ve arkadaşları över kanserlerinde Cu ve Zn düzeylerini atomik absorpsiyon spektrofotometre ile ölçmüşlerdir (130). Benign ve malign lezyonlar arasında doku Cu/Zn oranında önemli farklılıklar olduğunu bulmuşlardır.

Primer beyin tümörlerinde de anormal Cu düzeyleri tespit edilmiştir. 1984'de Tureky ve arkadaşları primer beyin tümörlerinde, serum Cu ve seruloplazmin düzeylerinin arttığını göstermişlerdir (133).

Brem ve arkadaşları, deneysel beyin tümör modellerinde penisilamin ve diyet ile bakır'ı azaltarak tümör büyümesini durdurmuşlardır. VX2 hücrelerinde bakırın stoplazmadan çekirdeğe geçtiğini, penisilamin tedavisi ile çekirdekdeki Cu boyanmasını ve endotel hücre yapımı azalttığını bulmuşlardır (134)Cu ve tümör anjiogenezi arasındaki bağlantıyı göstermişlerdir (135,136).

Yoshida D ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, glial tümör, metastatik kanser ve meningiomlarda, doku ve serum, bakır, çinko düzeyi ile bakır/çinko oranı araştırılmıştır. Metastatik kanser ve gliomlarda doku Cu, Zn ve Cu/Zn oranını meningiom ve kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Serum bakır ve çinko düzeyi ile bakır/çinko oranında, sadece metastatik kanserde anlamlı yükseklik tespit etmişlerdir(137).

Bizim çalışmamızda doku bakır düzeyi hiçbir grupta anlamlı farklılık göstermedi. Doku çinko düzeyi özellikle glioblastoma multiforme'de kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük bulundu. Cu/Zn oranı glioblastoma multiforme ve düşük grade'li glial tümörlerde meningiom ve kontrol grubuna göre daha yüksek oranda tespit edildi. Fakat istatistiksel olarak çok anlamlı değildi. Serum bakır ve çinko düzeyi glioblastoma multiforme ve düşük grade'li glial tümörlerde, meningiom ve kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek bulundu ve istatistiksel olarak çok anlamlıydı. Meningiom ve kontrol grubu arasında farklılık yoktu. Serum bakır/çinko oranı glioblastoma multiforme ve düşük grade'li glial tümörlerde meningiom ve kontrol grubuna göre daha düşük oranda tespit edildi. Beyin omurilik sıvısında bakır, çinko ve bakır/çinko oranı tümör gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük oranda bulundu. Fakat istatistiksel olarak çok büyük farklar yoktu.

## SONUÇLAR

Bizim çalışmamızda, opere edilen ve patolojik tanısı glioblastoma multiforme, düşük grade'li glial tümör ve meningiom olarak gelen hastaların tümör dokusu, serum ve BOS'daki bakır, çinko düzeyleri ile tümör dışı nedenlerle opere edilen hastalardan alınan normal beyin dokusu, serum ve beyin omurilik sıvısı, bakır, çinko düzeyleri karşılaştırıldı.

Sonuçlara göre, doku bakır düzeyi hiçbir grupta anlamlı farklılık göstermiyordu. Fakat doku çinko düzeyi malign bir tümör olan glioblastoma multiforme'de özellikle kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük tespit edildi. Serum bakır ve çinko düzeyleri glioblastoma multiforme ve düşük grade'li glial tümörlerde, benign karakterli bir tümör olan meningiom ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bakır/çinko oranı ise diğer gruplara göre daha düşük oranda tespit edildi. Meningiom ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu. BOS bakır, çinko ve bakır/çinko oranı tümör gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük oranda bulundu. Fakat istatistiksel olarak çok anlamlı değildi.

Elde ettiğimiz bu sonuçlara göre özellikle malign tümör olan glial tümörlerinin serum bakır ve çinko düzeylerinin, benign bir tümör olan meningioma ve kontrol grubuna göre daha yüksek oranda tespit edilmesi, çinkonun büyüme etkisi ve bakırın angiogenesdeki etkisi nedeniyle, malign tümörlerin hızlı bir şekilde progresyon göstermesinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Malign tümörlerdeki doku bakır ve çinko düzeyinin diğer çalışmaların aksine düşük bulunması, tümörün nekrotik bölgelerinden alınan biopsi materyali ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Buna göre, önemli biyolojik elementlerden olan bakır ve çinkonun, özellikle serum düzeylerinin yüksekliği ile tümör büyümesi arasında bir korelasyon olabileceği kanısındayız. Bu konuda daha büyük serilerle araştırmalar yapılması, daha anlamlı sonuçlara ulaşmak için zorunludur.

## KAYNAKLAR

- 1- Kepes JJ: Meningiomas. Biology, pathology and differential diagnosis. New York, Paris, Barcelona : Mason, 1982
- 2- Cushing H : Intracranial tumors : Notes Upon a series of Two Thousand Verified Cases with Surgical Mortality Percentages Pertaining Thereto. Springfield III : Charles C Thomas, 1932
- 3- Allegranza A Ferraresi S, Bruzzone M, et al: Cerebromeningeal pleomorphic xanthoastrocytoma. Report on four cases: Clinical, radiologic and and pathologic features (including a case with malignant evolution) NeurosurgRev 14: 43-49, 1991
- 4- Broders AC: The grading of carcinoma. Minn Med 8: 726-730, 1925
- 5- Zimmermann HM: Brain Tumors: their incidence and classification in man and their experimental production. AnnNY Acad Sci 159:337-359,1969
- 6- Brant-Zawadski M, Davis PL, Crooks LE, et al: NMR demonstration of cerebral abnormalities: Comparison with CT. AJNR 4:117-124, 1983
- 7- Brant-Zawadski M, Badami JP, Milis CM, et al: Primary intracranial tumor imaging: A comparison of magnetic resonance and CT. Radiology 150: 435-440, 1984
- 8- Boesel CP, Paulson GW, Kosnik EJ, Earle KW: Brain hamartomas and tumors associated with tuberous sclerosis. Neurosurgery, 4: 410-417, 1979
- 9- Byrne TN: imaging of gliomas. Semin Oncol. 21(2): 162-171, 1994
- 10- Bradley, W. G., Jr., Waluch, V., Yadley, R. A., et al.: Comparison of CT and MR in 400 patients with suspected disease of the brain and cervical spinal cord. Radiology, 152:695-702, 1984.
- 11- Bailey, P., and Cushing, H. A.: A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis. Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1926.
- 12- Burger, P. C., Vogel, F. S., Green, S. B., et al.: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: Pathologic criteria and prognostic implications. Cancer, 56:1106-1111, 1985.
- 13- Germano IM, Edwards MSB, Davis RL, Schiffer D: intracranial meningiomas of the first two decades of life. J Neurosurg 80: 447-453 , 1994
- 14- Berens ME, Rutka JT, Rosenblum ML: Brain tumor epidemiology, growth and invasion. Neurosurg Clin North Am. 1:1-18, 1990.
- 15- Black PM: Brain tumors. N. Engl. J. Med., 324:1471-1476, 1991.

- 16- Burger PC, Dubois PJ, Schold SC Jr, et al: Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 58:159-169, 1983.
- 17- Burger P: Gliomas: Pathology, in Wilkins R, Rengachary S (eds): *Neurosurgery*. New York, McGraw-Hill Book Company, 1985, pp.553-563.
- 18- Burger PC, Green SB: Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 59:1617-1625, 1987.
- 19- Burger PC: Pathologic anatomy and CT correlation in the glioblastoma multiforme. *Appl Neurophysiol* 46: 180-187, 1983
- 20- Rausing A, Ybo W, Stenflo J: Intracranial meningioma : A population study of ten years. *Açta Neurol Scand* 46:102-110, 1970
- 21- DeArmond SJ, Nagashima T, Cho KG, Murovic JA, Davis RL, Hoshino T (1987) Correlation of in situ celi kinetics and degree of anaplasia in human brain tumors. *Brain Oncology*, Chatel M, Darcel F, Pecker J (eds.), pp. 67-74, Martinus Nijhoff Publishers: Dordrecht
- 22- Dean BL, Drayer BP, Bird RC, et al: Gliomas: A classification with MR imaging. *Radiology* 174: 411-415, 1990
- 23- Davis L, Martin J, Goldstein SL, et al: A study of 211 patients vwith verified glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 6:33-44, 1949.
- 24- Russel DS, Rubinstein LJ: *Pathology of tumors of the nervous system*, fifth edition, Baltimore: William and Wilkins, 1989 :452-453
- 25- Bickerstaff ER , Small JM, Guest LA: The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 21 : 89-91, 1958
- 26- Daumas-Duport C, Schetauer B, O'Fallon J, et al: Grading of astrocytomas: A simple and reproducible method. *Cancer* 62: 2152-2165, 1988
- 27- Eamest F, Kelly PJ, Scheithauer BW, et al: Cerebral astrocytomas: Histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology* 166: 823-827, 1988
- 28- Englund E, Brun A, Larsson EM, et al: Tumors of the central nervous system. Proton magnetic relation times T1 and T2 and histopathological correlates. *Açta Radiol Diagn* 27: 653-659, 1986
- 29- Fulham, M. J., Melisi, J. W., Nishimiya, J., et al.: Neuroimaging of juvenile pilocytic astrocytomas: Anenigma. *Radiology*, 189:221-225, 1993.
- 30- Michelson JJ, New PFJ: Brain Tumor and Pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 32:305-307, 1969

- 31- Forsyth, P. A., Shaw, E. G., Scheithauer, B. W., et al.: Supratentorial pilocytic astrocytomas: A clinicopathologic, prognostic, and flow cytometry study of 51 patients. *Cancer*, 72:1335-1342, 1993.
- 32-Garcia DM, Fulling KH: Juvenile pilocytic astrocytoma of the cerebrum in adults. A distinctive neoplasm with favorable prognosis. *J Neurosurg.*, 63: 382-386, 1985
- 33-Giangaspero, F., and Burger, P. C.: Correlations between cytologic composition and biologic behavior in the glioblastoma multiforme. A postmortem study of 50 cases. *Cancer*, 52:2320-2333, 1983.
- 34- Hilal SK, Chang CH: Sensitivity and specificity of CT in supratentorial tumors. *J Comput Asist Tomog* 2: 511,1978
- 35- Holanda FJ, Holanda GM: Tuberos sclerosis- neurosurgical indications in intraventricular turfiors. *Neurosurg. Rev.*, 3: 139-150, 1980
- 36- Miller RE: Breast cancer and meningioma :*J SurgOncol*31: 182-183, 1986
- 37- Harsh GR, Wilson CB: Neuroepithelial tumors of the adult brain. In: Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*, WB Saunders Company, Philadelphia, pp.30403136, 1990.
- 38- Hoshino T: A commentary on the biology and growth kinetics of low grade and high grade gliomas. *J Neurosurg* 61:895-900, 1984.
- 39- Iwawa T, Yamada H, Sakai N, et al: Correlation between magnetic resonance imaging and histopathology of intracranial glioma. *Neurol Res.* 13(1): 48-54, 1991
- 40-Just M, Thelen M: Tissue characterization with T1, T2 and proton density values: Results in 160 patients with brain tumors. *Radiology* 169: 779-785, 1988
- 41-Kelly BJ, Daumas-Duport C, Kispert BD, et al: imaging- based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg* 66: 865-874, 1988
- 42- Kendall BE: Difficulties in diagnosis of supratentorial gliomas by CAT scan. *J Neurosurg Psychiatr* 42: 485-492, 1975
- 43- Kapp JP, Paulson GW, Odom GL: Brain tumors with tuberous sclerosis. *J Neurosurg.*, 26: 191-202, 1967
- 44-Katsetos CD, Krishna L: Lobar pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres: I. Diagnosis and Nosology. *Clin Neuropathol.* 13(6): 295-305, 1994
- 45- Schoenberg BS, Christie BW, Whisnant JP: Nevrous System neoplasms and primary malignancies of other sites. The Unique association between meningiomas and breast cancer. *Neurology* 25:705-712,1975
- 46-Krouwer, H. G. J., Davis, R. L., Silver, P., et al.: Gemistocytic astrocytomas: A reappraisal. *J. Neurosurg.*, 74:399—406, 1991.

- 47- Kyritsis, A. P., and Saya, H.: Epidemiology, cytogenetics, and molecular biology of brain tumors. *Curr. Opin. Oncol.*, 5:474-480, 1993.
- 48- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathology* 3:255-268, 1993.
- 49- Komblith PL, Walker MD: Chemotherapy for malignant gliomas. *Neurosurg.* 68:1-17, 1988.
- 50- Kepes JJ, Rubenstein LJ, Eng LF: Pleomorphic xanthoastrocytoma\_ distinctive meningeal glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases. *Cancer*44: 1839-1852, 1979
- 51- Kepes J: Pleomorphic xanthoastrocytoma: The birth of a diagnosis and a concept. *Brain Pathol* 3: 269-274, 1993
- 52- Blaauw G, Blankenstein MA, Lamberts SWJ: Sex steroid receptors in human meningiomas. *Açta Neurochir (Wien)* 79:42-47, 1986
- 53- Blankenstein MA, Blaauw G, Lamberts SJW: Progestin and estrogen receptors in human meningioma . *Clin Neuropharmacol* 7:363-367, 1984
- 54- Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, et al: A simplified classification of the gliomas. *Proc StaffMeet Mayo Clin* 24: 71-75, 1949
- 55- Blankenstein MA, Bems PMJJ, Blaauw G: Search for estrogen receptors in human meningioma tissue sections with a monoclonal antibody against the human estrogen receptor. *Cancer Res* 46: 4268-4270, 1986
- 56- Laster DW, Ball MR, Moody DM, et al: Results of nuclear magnetic resonance with cerebral glioma. Comparison with computed tomography. *Surg Neurol* 22: 113-122, 1984
- 57- Mihara F, Numaguchi Y, Rothman M, et al: MR imaging of adult supratentorial astrocytomas: an attempt of semi-automatic grading. *Radiat Med.* 13(1): 5-9, 1995
- 58- Mihara F, Numaguchi Y, Rothman M, et al: Non-enhancing supratentorial malignant astrocytomas: MR features and possible mechanisms. *Radiat med.* 13(1): 11-17, 1995
- 59- Hsu D W, Efirt JT, Hedley-Whyte ET: Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: Prognostic considerations. *J Neurosurg* 86:113-120, 1997
- 60- Artico M, Cervoni L, Carloia S, Palatinsky E, Delfini R: Development of intracranial meningiomas at the site of cranial fractures. *Remarkas on 15 cases. Açta Neurochir (Wien)* 136:132-134, 1995
- 61- Mikkelsen, T.: Recent advances in brain tumor molecular biology. *Curr. Opin. Oncol.*, 6:229-234, 1994.
- 62- McDonald JD, Rosenblum ML: Gliomas. In: Rengachary SS, Wilkins RH: *Principles of Neursurgery*, Wolfe, London 1994, Chapter 26.

- 63- Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, Fulling K, Lamarche J, Peres N (1983) Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. *Cancer* 52: 550-554
- 64- Nagib MG, Haines SJ, Erickson DL, Mastro AR: Tuberos sclerosi: A review for the neurosurgeon. *Neurosurgery* 14: 93-98, 1984
- 65- Cervoni L, Celli P, Maraglino C, Caruso R, Gagliardo FM: Intracranial meningioma at the site of a previous cranial fracture: Case report and review of the literature. *Ital JNeurol Sci* 17(1):79-81, 1996
- 66- Paulus W, Peiffer J: Does the pleomorphic xanthoastrocytoma exist? Problems in the application of immunological techniques to the classification of brain tumors. *Açta Neuropathol (Berlin)* 76: 245-252, 1988
- 67- Russel DS (1989) Pathology of tumors of the nervous system, 5<sup>Ü</sup> ed., Edvard Arnold: London, Melbourne, Auckland
- 68- Ringertz, N.: Grading of gliomas. *Açta Pathol. Microbiol. Scand.*, 27:51-64, 1950.
- 69- Rewers AB, Redgate ES, Deutsch M, et al: A new rat brain tumor model: glioma disseminated via the cerebral spina fluid pathways. *J Neurooncol* 8:213-219, 1990  
73- Salzman M, Scholtz H, Kaplan RS, Kulk S: Longterm survival in patient with malignant astrocytoma. *Neurosurgery* 34:213-220, 1994.
- 70- Rubinstein LJ: Tumors of the central nervous system. In atlas of Tumor Pathology, series 2, faside 6. Washington, DC, Armed forces Institute of Pathology, 1972
- 71- Schisano G, Tovi D, Nordenstam H: Spongioblastoma polare of the cerebral hemisphere. *JNeurosurg.*, 20: 241-251, 1963
- 72- Svien, J. H., Mabon, R. F., Kemohan, J. W., et al.: Astrocytomas. *Proc. Staff Mtg. Mayo Clinic*, 25:54-64, 1949.
- 73- Mconigal LJ, Riggs JE, Schochet SS, Ortiz O: Posttraumatic meningioma: explanation of an epidemiologic dichotomy. *Mil Med* 160(2):92-94, 1995
- 74- Kado H, Ogawa T, Hatazawa J, Iwase M, Kanno I, Okudera T, Uemura K : Radiation-induced meningioma evaluated with positron emission tomography with fludeoxyglucose F18. *AJNR* 17(5):937-938, 1996
- 75- Sgouros S, Fineron PW, Hockley AD: Cerebellar astrocytoma of childhood: long-term follow-up. *Child's Nerv Syst.* 11:89-96, 1995.
- 76- Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO: Radiation-induced meningioma with a 63 year latency period. Case report. *J Neurosurg* 82(3): 487-488, 1995
- 77- Silbergeld DL, Rostomily RC, Alvord EC Jr: The cause of death in patients with glioblastomas: multifactorial clinical factors and autopsy findings in 117 cases of supratentorial glioblastoma in adults. *J Neurooncol* 10:179-185, 1991.

- 78- Tovi M, Hartman M, Lilja A, et al: MR imaging in cerebral gliomas: Tissue component analysis in correlation with histopathology of whole brain specimens. *Acta-Radiol.* 35(5): 495-505, 1994
- 79- Laitt RD, Foreman NK: Late aggressive meningioma following prophylactic cranial irradiation for acutelymphoblastic leukaemia. *Br J Radiol* 69(821):481,1996
- 80- VandenBerg, S. R.: Current diagnostic concepts of astrocytic tumors. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 51:644-657, 1992.
- 81- Weinstein MA, Modic MT, Pavlicek W, et al : Nuclear magnetic resonance for the examination of brain tumors. *Semin Roentgeriol* 19: 139-147, 1984
- 82- Yaşargil MG,:*Microneurosurgery of CNS tumors.* Stuttgart- New York: Georg Thieme Verlag, 1996, 134-185
- 83- Basso AJ, Carrizo A, Kreutel A : Primary intraorbital meningiomas. *Orbital meningiomas in Schimidek HH (ed) Meningiomas and their surgical management,* Philadelphia, London, Toronto : Saunders, 1991:311-323
- 84- Whittle, I. R., Çrordon, A., Misra, B. K., et al.: Pleomorphic xanthoastrocytoma. *J. Neurosurg.*, 70:463-468, 1989.
- 85- Kepes JJ : Review of the WHO's new proposed classification of brain tumors. *Proceedings of the XI th İntemational Congress ofNeuropathology , Kyoto, 1990, 87-97*
- 86- Zülch KJ (1986) *Brain Tumours. Their biology and Pathology, 3<sup>rd</sup> ed., Springer: Heidelberg*
- 87- Zülch KJ. *Histological typing of tumors of the central nervous system. Geneva: WHO, 1979*
- 88- Kleihues P,Burger PC, Scheithaurer BW: WHO Classification of brain tumors. *Brain Pathology* 3(3):261,1993
- 89- Scheithaurer BW : Tumors of the meninges: proposed modifications of the World Health Organization classification. *Açta Neuropathol* 80:343-354,1990
- 90- Mahmood A, Caccamo DV, Tomacek FJ, Malik GM: Atypical and malignant Meningiomas: A clinicopathological reviewv. *Neurosurgery* 33:955-963,1993
- 91-Casalone R, Simi P, Granata P, Minelli E, Giudici A, Butti G: Correlation between cytogenetic and histopathologic findings in 65 human meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 45:237-243, 1990
- 92- Perry A, Jenkins RB, Dahi RJ, Moertel CA, Scheithaurer BW: Cytogenetic analysis of agresive meningiomas. *Cancer* 77: 2567-2573, 1996
- 93-Altınörs N, Gürses L, Arda N, Türker A^Şenveli A, Dönmez T,Şanlı M, Bavbek M, Caner H: Intracranial meningiomas. Analysis of 344 surgically treated cases. *Neurosurg Rev*

- 94- Chidambaram B, Balasubraaniam V: Meningioma without dural attachment in a child. *Childs Nerv Syst* 13(11-12): 639-641,1997
- 95- Şanlı M, Altınörs N, Demiralp O: Intraparanchymal meningioma an unusual radiologic and anatomic presentation of a meningioma. Case report. *Neurosurg Rv* 19: 285-287,1996
- 96- Demereel P, Wilms G, Lammens M, Marchal G, Plets C, Goffin J, Baert AL: Intracranial meningiomas: correlation between MR imaging and histology in fifty patients. *J Comput Assist Tomogr* 15:45-51,1991
- 97- Kaplan RD, Coons S, Drayer BP: MR characteristics of meningioma subtypes at 1.5 tesla. *J Comput assist Tomogr* 16 :3 66-3 71,1992
- 98- Inamura T, Nishio S, Takeshita I, Fujiwara S, Fukui M: Peritumoral brain edema in Meningiomas-influence of vasculer supply on Its development. *Neurosurgery* 31: 179-185,1992
- 99- Kalkanis SN, Carroll RS, Zhang J, Zamani AA, Black: Correlation of vasculer endotelial growth factor messenger RNA expression with peritumoral vasogenic cerebral edema in meningiomas. *J Neurosurg* 85:1095-1101, 1996
- 100- Lobato RD, Alday R, Gomez PA, Rivas JJ, Dominguez J, Cabrera A, Madero S, Ayerbe J : Brain oedema in patients vwith intracranial meningioma. *Açta Neurochir (Wien)* 138: 485-494, 1996
- 101- Go K, Wilmink J, Molenaar W,: Peritumoral edema associated with meningiomas. *Neurosurgery* 23: 175-179, 1988
- 102- Maiuri FM, Ğangani M, Cirillo S, Delehay L, Gallicchio B, Carandente M, Giamundo A: Cerebral edema associated with meningiomas. *Surg Neurol* 27:64-68, 1988
- 103- Bradac GB, Ferszt R, Bender A, Schomer W: Peritumoral edema in meningiomas. *Neuroradiology* 28: 304-312, 1986
- 104- Benzel EC, Gelder FB: Correlation between sex hormone binding and peritumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 23: 169-174,1988
- 105- Hiyama H, Kubo O, Tajika Y, Tohyama T, Takakura K : Meningiomas associated with peritumoral venous stasis: Three types on cerebral angiogram. *Açta Neurochir (Wien)* 129: 31-38, 1994
- 106- Ide M, Jimbo M, Yamamoto M, Umebara Y, Hagiwara S, Kubo O: MIB-1 Staining Index and Peritumoral Brain edema in meningiomas- influence of vascular supply on Its development. *Neurosurgery* 31: 179-185, 1992
- 107- Nauta H, Tucker W, Horsey W : Xanthochromic cysts associated vwith meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 42 : 529, 1979
- 108- Ruella A, Mariott E, Boccardo M: "True" cystic meningioma (letter) *J Neurol Neurosurg Psychiat* 48 : 716, 1985

- 109- Suzuki Y, Sugimoto T, Shibuya M, Sugita K, Pate SJ: Meningiomas : Correlation between MRI characteristics and Operative Findings including Consistency. *Açta Neurochir (Wien)* 129:39-46, 1994
- 110- Guthrie BL, Carabell SC, Laws ER, Radiation therapy for intracranial meningiomas, in Al-Mefty O (ed), *Meningiomas*, New York: Raven Press, 1991:255-262
- 111- Carella RJ, Ransohoff J, Nevall J, Role of radiation therapy in the management of meningioma. *Neurosurgery* 10 : 332-339, 1982
- 112- Wara WM, Sheline GE, Newman H, Townsend JJ, Boldrey EB. Radiation therapy of meningiomas. *AJNR* 123 : 453-458, 1975
- 113- Chan RC, Thompson GB : Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A Retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg* 60 : 52-60, 1984
- 114- Palmer JD, Cook PL, Ellison D W: Extracranial osseous metastases from intracranial meningioma. *Br J Neurosurg* 8:215-218, 1994
- 115- Murrah Cp, Ferguson ER, Jenelle RL, Guthrie BL, Holman WL : Resection of multiple pulmonary metastases from a recurrent intracranial meningioma. *Ann Thorac Surgöl* (6): 1823-1824, 1996
- 116- Altınörs N, Çetin A, Pak I: Scalp meningioma. Case report. *Neurosurgery* 16 :379-380, 1985
- 117- Lopez DA, Silvers DN, Helwig EB Cutaneous meningiomas - a clinicopathologic study . *Cancer* 34 : 728-744, 1974
- 118- Oka K, Tomonaga M, Hirakawa K: Primary calvarial meningiomas, calvarial, convexity and parasagittal meningiomas in Schimidek HH (ed), *Meningiomas and their surgical management*. Philadelphia , London, Toronto: Saunders, 1991:191-202
- 119- Howto Treat Waste Water Industrial Materials and Biological Materials in Latest Atomic Absorption Analysis. *Atomic Absorption Analysis of Biological Samples*. Shimadzu Application CA, p. 122-938:17
- 120- Kalkan M.T, Karakoç Y., Barutçu Ü.B., Terzioğlu M., Önen S.: Çeşitli iş kollarında çalışanların kan ve serumlarındaki eser element miktarları ve bu iş yerlerindeki eser element kirliliğinin karşılaştırılması. 5. Ergonomi Kongresi. Milli Prodüktive Merkezi Yayınları, No:570, s.361-369, İstanbul,1995
- 121- Cavallo F., Gerber M., Marubini E., Richardoson S., Barbieri A., Costa A., Pecarli A, Pujol H.: Zinc and copper in breast cancer, a joint study in nothem Italy and Southem France. *Cancer* 67:738-745, 1991
- 122- Dewis W., Pories W.: İnhibition of spectrum of animal tumors by dietary zinc deficiency . *JNatl Cancer Inst.* 48:375-381 ,1972

- 123- Fenton M., Burke 1: Subcellular zinc distribution in livers and tumors of plasmocytoma-bearing mice. *Nutrition Research* 5:1383-1391,1985
- 124- Fisher G.: Function and homeostasis of copper and zinc in mammals. *Sci Total Environ* 4:373-412,1975
- 125- McCarthy J., Basara M., Palm S., Sas D., Furcht L: The role of cell adhesion proteins - laminin and fibronectin - in the movement of malignant and metastatic cells. *Cancer metastat Rev* 4: 125-152, 1985
- 126- Rutka J., Myatt C., Giblin I, Davis R, Rosenblum M: Distribution of extracellular matrix proteins in primary human brain tumors: an Immunohistochemical analysis.
- 127- Folkman J, Klagsbrun M; Angiogenic factors. *Science* 235:442-447, 1987
- 128- Gullino P: Considerations on the mechanisms of the angiogenic response. *Anticancer Res.* 6:153-158,1986
- 129- Diez M, Cerdran F, Arroroyo M, Baibrea J: Use of copper/zinc ratio in the diagnosis of lung cancer. *Cancer* 63: 726-730, 1989
- 30- Lightman A, Brandes J: Use of serum copper/zinc ratio in the differential diagnosis of ovarian malignancy. *Clin Chem* 32:101-103, 1986
- 31- Hrgovic M, Tessmer C, Thomas F, Fuller M, Gamble G: Significance of serum copper level in adult patients with Hodgkin's disease. *Cancer* 37: 1337-1345, 1973
- 12-Gray B, Walker CRB: Use of serum copper/zinc ratio in patients with large bowel cancer. *J Surg Onco* 21: 230-232, 1982
- 3- Tureky L, Kalina P, Uhlikova E: Serum ceruloplasmin and copper levels in patients with primary brain tumors. *Klin Wochenschr* 62:187-189, 1984
- 4- Brem S, Zagzag D, Tsanaclis A: Inhibition of angiogenesis and tumor growth in brain. Suppression of endothelial cell turnover by penicillamine and depletion of copper an angiogenic cofactor. *AJP* 137:1121-1142,1990
- >-Brem S, Tsanaclis A, Zagzag D: Anticopper treatment inhibits pseudopodial protrusion and the invasive spread of 9L gliosarcoma cells in the rat brain. *Neurosurgery* 26: 391-396, 1990
- Zagzag D, Goldenberg M, Brem S: Angiogenesis and blood-brain barrier breakdown modulate CT contrast enhancement: An experimental study in a rabbit brain tumor model. *ALNR* 10:1989
- Daizo Yoshida, Yukio Ikeda, Shozo Nakazawa : Quantitative analysis of copper, and copper/zinc ratio in selected human brain tumors. *JOURNAL OF neuro-  
LOGY* 16:109-115, 1993