

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ



**ASTROSİTİK TÜMÖRLÜ HASTALARDA KRANİAL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF TÜMÖR DOKU
HACMI İLE PREOPERATİF VE POSTOPERATİF SERUM
PROSTAGLANDİN E2 (PGE2) DÜZEYLERİNİN
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ
DR. CAFER AK**

**TEZ DANIŞMANI
OP. DR. MURAT AYDIN
İZMİR, 2017**

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ



**ASTROSİTİK TÜMÖRLÜ HASTALARDA KRANİAL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF TÜMÖR DOKU
HACMİ İLE PREOPERATİF VE POSTOPERATİF SERUM
PROSTAGLANDİN E2 (PGE2) DÜZEYLERİNİN
KORELASYONU**

**UZMANLIK TEZİ
DR. CAFER AK**

**TEZ DANIŞMANI
OP. DR. MURAT AYDIN
İZMİR, 2017**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yaptıkları katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Doc. Dr. Alaattin YURT'a, Op. Dr. Hamdi BEZİRCİOĞLU'na, Op. Dr. Ali Rıza ERTÜRK'e, Op. Dr. İsmail AKKOL'a, Op. Dr. Emrah AKÇAY'a, Op. Dr. Tahsin ÜLGEN'e, Op. Dr. Hüseyin Berk BENEK'e, Op. Dr. Mehmet Ozan DURMAZ'a

Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Op. Dr. Murat AYDIN'a,

Asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan tüm çalışma arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem, babam ve anceaneme, desteği ve sevgisi ile her zaman yanımda olan çok sevdiğim biricik eşim Hatice Tuba AK'a ve tezin yazım aşamasındaki bütün engellemelerine rağmen hayattaki en büyük neşe kaynağım biricik kızım Deniz Arya AK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cafer AK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ-AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Astrositik Tümörlerin Tarihçesi.....	4
2.2. Astrositik Tümörlerin Görülme Sıklığı, Epidemiyolojisi ve Yaygınlık Derecesi.....	5
2.3. Astrositik Tümörlerin Histopatolojisi ve Derecelendirilmesi.....	7
2.3.1. Histopatoloji.....	7
2.3.2. Derecelendirilmesi.....	11
2.4. Astrositik Tümörlerde Tanısal Görüntüleme.....	18
2.4.1. Düşük Dereceli Astrositomlarda Tanısal Görüntüleme.....	18
2.4.2. Yüksek Dereceli Astrositomlarda Tanısal Görüntüleme.....	24
2.5. Astrositik Tümörlerde Derece Yükselmesi (Malignite Artışı).....	26
2.6. Astrositik Tümörlerin Genetiği.....	27
2.7. Astrositik Tümörlü Hastalarda Muayene Bulguları ve Ayırıcı Tanı.....	29
2.8. Astrositik Tümörlü Hastalarda Tedavi.....	32
2.8.1. Destek Tedavi.....	32
2.8.2. Cerrahi.....	32
2.8.3. Radyoterapi.....	34
2.8.3.1. Düşük Dereceli Astrositomlarda Radyoterapi.....	35
2.8.3.2. Yüksek Dereceli Astrositomlarda Radyoterapi.....	35
2.8.3.3. Intertisiyel Brakiterapi.....	36
2.8.4. Gammaknife (Radyocerrahi).....	37
2.8.5. Kemoterapi.....	37

2.8.5.1 Temozolamid.....	39
2.9. Prognoz.....	40
2.10. Eikozanoid Kaskadı ve Prostaglandinler.....	42
2.10.1. PGE2'ye Bağlı Presinaptik Plastisite.....	47
2.10.2. EP Reseptörleri.....	48
3. GEREÇ-YÖNTEM.....	51
3.1. Hasta Seçimi.....	51
3.2. Tümör Hacminin Hesaplanması.....	51
3.3. Serum PGE2 Düzeylerinin Saptanması.....	56
3.4. İstatistiksel Metod.....	57
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA.....	70
6. SONUÇ.....	74
7. KAYNAKLAR.....	75
8. ETİK KURUL.....	90

KISALTMALAR LİSTESİ

WHO: Dünya Sağlık Örgütü
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PGE-2: Prostaglandin E2
PGH-2: Prostaglandin H2
mPGES-1, -2: Membran associated perinuclear prostaglandin E synthase-1, -2
cPGES: Cytosolic prostaglandin E synthase
DDA: Düşük dereceli astrositom
YDA: Yüksek dereceli astrositom
GBM: Glioblastoma multiforme
PUFA: Poliunsaturated yağ aside
LA: Linoleik asit
COX-1, -2, -3: Siklooksijenaz yolağı-1, -2, -3
LO: Lipooksijenaz yolağı
NF-1: Nörofibromatozis tip 1
VEP: Vasküler endotelyal proliferasyon
PA: Pilositik astrositolar
BT: Bilgisayarlı tomografi
IDH: İzositrat Dehidrogenaz Enzimi
NOS: Sınıflandırılmayan
PXA: Pleomorfik ksantoastrositom
AA: Anaplastik astrositom
PET: Pozitron emisyon tomografisi
SPECT: Tekli foton emisyon bilgisayar tomografisi
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktör
KPS: Karnofsky Performans Skalası
FLAIR: Fluid Attenuation Inversion Recovery
FDG: 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose
MGMT: Methylation of the O-6 methylguanine-DNA methyltransferase

EGFR Epidermal büyüme faktörü reseptörü
PDGF: Platelet derivated growth factor
PTEN: Phosphatase and tensin homolog
RB: Retinoblastom
BOS: Beyin omurilik sıvısı
RT: Radyoterapi
KT: Kemoterapi
TMZ: Temozolomid
LINAC: Lineer hızlandırılmış radyocerrahi
BCNU: Bis-chloroethyl nitrosourea, Carmustine
CCNU: Oral alkileyici kemotöropatik ajan, Lomustine
CBTRUS: Amerika Birleşik Devletleri Beyin Tümörü Kayıt Merkezi
NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflamatuar Drugs
CaMK II: Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II
MAPK: Mitogen-activated protein kinases
NMDA: N-metil D-aspartat reseptörü
AMPA: Kainat reseptörü
EP-1, -2, -3, -4: PGE2 G-protein bağlı reseptörleri -1, -2, -3, -4
PLC: Fosfolipaz-C
IP3: İnositol trifosfat
DAG: Diaçil gliserol
PKCs: Kalsiyum bağımlı protein kinaz
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
DNA: Deoksiribonükleik Asit
MDSC: Myeloid Derived Supressor Cell
SEGA: Subependimal dev hücreli astrositom

TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo-1; Ringertz, Kernohan, WHO ve St. Anne-Mayo sınıflamalarının karşılaştırılması.....	12
Tablo-2; Santral sinir sistemi Astrositik tümörlerinin WHO 2007 histopatolojik sınıflaması..	13
Tablo-3; Santral sinir sistemi Astrositik tümörlerinin WHO 2016 histopatolojik sınıflaması..	15
Tablo-4; WHO 2016 sınıflamasında Glial orjinli tümörlerde enzim aktivitesine göre basitleştirilmiş algoritma.....	16
Tablo-5; WHO 2016 sınıflamasında Glioblastoma IDH wildtype ve IDH mutant karşılaştırılması.....	17
Tablo-6; Glioblastom oluşumunda genetik yollar.....	28
Tablo-7: Tümör lokalizasyonuna göre klinik	31
Tablo-8; Hastaların sosyo-demografik özellikleri.....	58
Tablo-9; Hastaların tümör hacim değerleri	59
Tablo-10; Hasta ve hastalık özellikleri.....	60
Tablo-11; Preop ve Postop Hacim ve PGE2 ölçümleri.....	63
Tablo-12; Ardışık PGE2 ölçümlerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo-13; Ardışık PGE2 farklarının karşılaştırılması.....	65
Tablo-14; Cinsiyet ile PGE2 ölçüm ve farkları arasındaki ilişki.....	66
Tablo-15; Yaş ve Şikayet süresi ile PGE2 ölçüm ve farkları arasındaki ilişki.....	67
Tablo-16; Hacim ve PGE2 arasındaki ilişki.....	67
Grafik-1; Hastaların cinsiyet dağılımı.....	61
Grafik-2; Hastaların başvuru şikayetleri.....	62
Grafik-3; Lezyon yeri.....	62
Grafik-4; PGE2 ölçümleri.....	64
Grafik-5; PGE2 farkları.....	65
Grafik-6; Hacim farkı ile PGE2 1. gün fark arasındaki ilişki.....	68
Grafik-7; Hacim farkı ile PGE2 1. hafta fark arasındaki ilişki.....	69

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil-1: Destek glial dokunun hücresel görünümünün şematik çizimi.....	7
Şekil-2: Astrositik hücrelerin şematik çizimi.....	8
Şekil-3: Virchow-Robin aralığı ve Nörovasküler üniten şematik çizimi.....	9
Şekil-4: Glial Fibriller Asidik Protein boyamada a) Sağlıklı doku b) Moderate gliosis c) ileri derecede gliosis ve glial skar.....	10
Şekil-5; Histopatolojik kesit, ok ile gösterilen rosenthal fibriller.....	11
Şekil-6; Genetik varyasyonlara göre prognoz.....	14
Şekil-7; Araşidonik asitten PGE2 sentezi ve sinyal yolları.....	43
Şekil-8; Araşidonik asitin COX yolu.....	44
Şekil-9; PGE2 üzerinden proliferasyon, immunosüpresyon, angiogenez, apoptoz ve invazyonun etki mekanizmaları.....	45
Şekil-10; Prostaglandin ve reseptörlerinin genom üzerinde etkilediği yollar.....	46
Şekil-11; PGE2'ye bağlı presinaptik plastisite şematik çizimi.....	47
Şekil-12; EP Reseptörleri şematik çizimi.....	49
Şekil-13; PGE2 üretimi ve EP reseptörleri üzerinden potansiyel kemopreventiv hedefler.....	50
Resim-1; DDA kontrastsız ve kontrastlı beyin bt örneği.....	18
Resim-2; DDA kranial mrg örneği.....	19
Resim-3; Hasta EZ, postoperative T1 sekans ve kontrastlı T1 sekans mrg, kesit no:7.....	21
Resim-4; DDA Mrg spect örneği	22
Resim-5; Malignite artışında lezyonun PET soğuk noktadan sıcak nokta olarak dönüşmesi...23	
Resim-6; Kontrastlı T1 sekansta Sol Frontal yerleşimli Yüksek Dereceli Astrositik Tümör ...25	
Resim-7; Hasta YA, preoperative kontrastlı T1 sekans mrg a)Kesit no:14 b) Kesit no:15 c) Kesit no:16 d) Kesit no:17.....	52,53,54
Resim-8; Hasta FD, postoperative T1 sekans ve kontrastlı T1 sekans mrg, kesit no:10.....	55

ÖZET

Astrositik Tümörlü Hastalarda Kranial Manyetik Rezonans Görüntülemeye Preoperatif ve Postoperatif Tümör Doku Hacmi İle Preoperatif ve Postoperatif Serum Prostaglandin E2 (PGE2) Düzeylerinin Korelasyonu

Amaç: Astrositik tümörlü hastaların serum PGE2 değerlerinin ilişkisi, tümör hacimleri ile serum değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı ve cerrahi tedavi uygulanması sonrasında serum PGE2 değerlerinde bir değişiklik olup olmadığını tespit etmeyi planladık. Bu sonuçların ışığında serum PGE2 değerinin astrositik tümörlü hastalarda rezidü tümör takip belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda yorum yapmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Klinimizde Ağustos 2015 ve Aralık 2016 arasında radyoloji ön raporu Astrositik Tümör olan ve gönüllülük esasına dayanarak çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların Preoperatif ve Postoperatif ilk 24 saat içerisinde kontrastlı kranial MRG görüntüleri alınarak preop ve rezidü tümör volümleri hesaplandı. Çalışmaya giren hastalardan kortikosteroid başlanmadan önce operasyon öncesi 1 kez, operasyon sonrası post-operatif 1. gün 1 kez, post-operatif 1. hafta 1 kez olmak üzere toplamda 3 kan örneği alındı. Serum PGE2 düzeyleri saptandı. Tüm sonuçlar istatistiksel olarak hesaplandı.

Bulgular: Hastaların operasyon sonrası hacim farkı medyan %86.4 (%25.1-%100) olarak bulundu. Hastaların ardışık PGE2 medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$). Hastaların cinsiyet, şikayet süresi, yaş ve tümör hacimleri ile PGE2 düzeyleri arasında hem medyan hem de delta değerlerde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. ($p>0.05$)

Sonuç: Hastaların operasyon sonrası PGE2 düzeyinde postop 1. Haftada anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet ve tümör hacimleri ile serum PGE2 değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Biz bunu istatistiksel değerlendirmeye katılan hasta popülasyonunun az olmasına bağlıyoruz. Bu sonuçların ışığında serum PGE2 değerinin astrositik tümörlü hastalarda rezidü tümör takip belirteci olarak kullanılmayacağı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Astrositik tümör, Tümör hacmi, Serum Prostaglandin E2 (PGE2)

ABSTRACT

Correlation Between Tumor Tissue Volume and Serum Prostaglandin E2 (PGE2) Levels Preoperatively and Postoperatively with Using Cranial Magnetic Resonance Imaging in Astrocytic Tumor Patients

Objectives: We planned to aim, in patients with astrocytic tumors, if there is any relation or correlation between tumor volume and serum PGE 2 levels and if any changes happened in serum PGE2 levels after surgery. In consideration of these results, our hypothesis to speculate if serum PGE2 levels in patients with astrocytic tumors can be use as a residue tumor prognostic factor.

Materials and Methods: In our clinic between August 2015 and December 2016; with radiological prediagnosis thought as astrocytic tumor patients were included in the study. In total 20 patients, preoperative and postoperative (in first 24 hours) contrast enhanced cranial MRI scans evaluated than preoperative and residual tumor volumes calculated. All patients that study included, three blood samples drawn; first one is preoperatively before corticosteroid therapy applied, second one is postoperatively in the first day after surgery and third blood sample drawn postoperatively in the first week after surgery. All results evaluated statistically.

Results: After surgery, tumor volume difference median value was 86,4 % (25,1 % - 100 %). The difference between patients consecutive PGE2 median values were statistically significant ($p < 0.001$). In all patients median values also delta values there was no statistically significant correlation between gender, complaint time, age, tumor volumes and serum PGE2 levels ($p > 0.05$).

Conclusion: At postoperative first week after surgery, there was a significant decrease in the patients serum PGE2 levels. But there was no significant correlation between age, gender, tumor volumes and serum PGE2 levels. We suggest of this cause to the minority of patient population included in the study. At this point, Serum PGE2 levels can not be use as a residue tumor prognostic factor in Astrocytic tumor patients.

Keywords: Astrocytic tumor, Tumor volume, Serum Prostaglandin E2 (PGE2)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi sinir sisteminin (MSS) primer tümörleri 100.000’de 6–10 oranında görülür ve yeni tanı konulan tüm kanser olgularının %2’sini oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri’nde yıllık yaklaşık 30.000 ile 50.000 yeni olgu bildirilmektedir (1). Ülkemizde ise 2014 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumunun Türkiye Kanser İstatistikleri yayınında; MSS tümörleri Erkeklerde 100.000’de 5,4 Kadınlarda ise 100.000’de 5,0 oranında görülmektedir (2). Kansere bağlı ölümlerde primer beyin tümörleri ilk 10 içerisinde yer almakla beraber Amerika Birleşik Devletleri’nde yıllık yaklaşık 13.000 ölüm bildirilmektedir (3).

Primer beyin tümörlerinin %49-60’ı glial tümörlerdir (4). 0 -15 yaş grubundaki primer intrakranial tümörlerin %40-45’i, erişkin yaş grubunda ise %50-60’ı astrosit kökenli tümörlerdir (5). Yeni tanı konmuş beyin tümörlerinin yaklaşık % 50’si glial orijinli primer beyin tümörleri olup yüksek gradeli astrositomlar bu glial tümörlerin %50-60’nı, düşük gradeli astrositomlar %25-30’unu, oligodendrogliomlar ise % 5’ini , ependimomlar ise %2-5’ini oluşturmaktadırlar (6-7-8-9-10).

Astrositomlar histolojik olarak düşük dereceli (WHO Grade-1 ve Grade-2) ve yüksek dereceli (Anaplastik Astrositoma WHO Grade-3 ve Glioblastoma Multiforme WHO Grade-4) olarak sınıflandırılırlar (11). Astrositik tümörlerin büyük kısmını Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2007 Sinir Sistemi Tümörleri sınıflamasına göre III. ve IV. evre kabul edilen yüksek dereceli astrositik tümörler teşkil etmektedir. Astrositik tümörlerin prognozu derecelerine göre değişiklik göstermektedir ve grade IV bir GBM olgusunun ortalama sağkalım süresi 8-14 aydır (12). Optimal tedavi yöntemleri uygulansa dahi ortalama yaşam süresi GBM olgularında 2 yıldan daha az, Anaplastik astrositom olgularında ise 2-5 yıl arasındadır. Malign astrositomların invaziv ve infiltratif yapıları kür sağlayacak cerrahi tedavilerini imkansız kılmaktadır. 1930’lu yıllarda Walter Dandy tümör bulunan hemisfere radikal hemisferektomi uygulandıktan sonra dahi karşı hemisferde gliomların tespit edildiği vakaları yayınlamıştır. WHO evreleme sistemine göre düşük derece kabul edilen gliomlarda ise en agresif tedavi yöntemleri sonrası dahi ortalama sağkalım süresi 6-10 yıl arasında değişmektedir (12).

Bu olgular sıklıkla tümörün lokal olarak tekrarlaması ve zamanla prognozun daha kötü olduğu ve mortalitenin yükseldiği bir üst dereceye geçişi sonrası kaybedilir. Astrositik tümörlerin komşu normal beyin dokusuna invazyonlarının ve total cerrahi rezeksiyon sonrası lokal olarak tekrarlamalarının moleküler ve genetik mekanizmaları birçok bilimsel araştırmaya konu olmuştur ve olmaktadır (13-14-15).

Astrositomların etyolojisinde bazı çevresel ve genetik faktörlerin üzerinde durulmakla birlikte etyoloji kesin olarak bilinmemektedir. İnsanlarda ortaya çıkan birçok kanser tipinde olduğu gibi astrositomlarda da neoplastik transformasyon multiple genetik değişikliklerin progressif birikimi ile ilişkilidir. Bunlardan en önemlileri tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve onkogenlerin aktivasyonudur (16).

Bu tümörlerin beyin içi invazyon mekanizmalarının tespiti, nüksün önlenmesi ve lokal tümör kontrolünün sağlanması yönünde yeni tedavi metodlarının geliştirilmesi çok önemlidir. Geçtiğimiz 20 yılda glial tümör gelişiminde çok sayıda genetik ve moleküler yollar tanımlanmıştır (17). Öte yandan bu moleküler ve genetik yollar üzerinden tedavi girişimleri, klinik pratikte istenilen başarıya ulaşamamıştır.

Araşidonik asit membran fosfolipitleri ailesinden Fosfolipaz A2 enzimi ile üretilen ω -6 poliunsaturated yağ asididir. (PUFA) Araşidonik Asitten eicosanoid ailesi adında biyolojik olarak aktif lipid bileşikler üretilir. Eicosanoid üretiminde 2 ana enzim yolu vardır. Siklooksijenaz yolu (COX-1, COX-2 ve COX-3) ve Lipooksijenaz yolu (5-LO, 12-LO ve 15-LO) (18-19-20-21-22).

Bu lipid bileşiklerin çeşitli fizyolojik ve patolojik yolları modüle ettiği saptanmıştır (18-19). Hücrenin normal yaşamsal döngüsünde, hücre proliferasyonunda, hücre adhezyon ve motilitesinde, angiogenez regülasyonunda, vasküler permeabilitede, inflamasyonda, tümör büyümesi, invazyonu, hücre göçü ve metastazında, beyin ödemi oluşumunda çeşitli eicosanoidler gösterilmiştir. Merkezi sinir sistemindeki, hem normal ve hem de tümöral hücreler tarafından üretilen bu eicosanoidlerin tümör gelişimi ve ilerlemesinde etkileri saptanmıştır (18-19-23-24-25-26-27-28-29-30-31).

Geçtiğimiz yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda glial tümör hücrelerinin eikosanoidlerin üretim enzimlerini normal beyin dokusuna göre aberan overeksprese ettikleri saptanmıştır (32-33).

AMAÇ:

Bu çalışmada Astrositik tümörlü hastaların serum PGE2 değerlerinin ilişkisi, tümör hacimleri ile serum değerleri arasında bir korelasyon olup olmadığı ve cerrahi tedavi uygulanması sonrasında serum PGE2 değerlerinde bir değişiklik olup olmadığını tespit etmeyi planladık. Bu sonuçların ışığında serum PGE2 değerinin astrositik tümörlü hastalarda rezidü tümör hacmini belirlemede ve takibinde bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağı konusunda yorum yapmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ASTROSİTİK TÜMÖRLERİN TARİHÇESİ

Modern beyin tümör cerrahisi 1884’de Rickman Godlee tarafından yapılan operasyon ile başlamıştır. Her ne kadar mezolitik çağlarda dahi kraniumda operasyon kanıtları mevcut ise veya 19. yüzyıldan önce beyin tümörlerinin çıkarıldığına dair bilgiler mevcut ise de, nörolojik metotlar ile lokalizasyonun yapıldığı ve modern antiseptik cerrahi tekniklerinin uygulandığı ilk modern cerrahi Rickman Godlee tarafından İngiltere’de yapılmıştır (34).

Modern nöroloji ve nöroanatominin gelişimi ilk olarak Galen tarafından başlatılmış, ardından gelen ana gelişmeler ise Andreas Vesalius ve ardından Thomas Willis tarafından sağlanmıştır. 19. yüzyıl boyunca tüm cerrahların korkulu rüyası olan süpürasyon, pütrefikasyon ve enfeksiyon ise 1850’li yıllarda Lord Joseph Lister tarafından geliştirilen modern antiseptik metotlar sayesinde minimuma indirgenmiştir. 1884’deki Godlee’nin operasyonundan sonraki beyin tümörleri gelişmeleri ise daha çok cerrahi teknikler ile ilişkilidir.

2.2. ASTROSİTİK TÜMÖRLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ, GÖRÜLME SIKLIĞI VE YAYGINLIK DERECESESİ

Merkezi sinir sistemi tümörleri, yeni tanı konulan tüm malignitelerin % 2'sini oluştururken çocukluk çağı malignitelerinin % 20'sini oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 30.000 ila 35.000 yeni olgu bildirilmektedir (1-35). Ülkemizde ise 2014 yılında T.C.Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumunun Türkiye Kanseri İstatistikleri yayınında; MSS tümörleri Erkeklerde 100.000'de 5,4 Kadınlar da ise 100.000'de 5,0 oranında görülmektedir (2).

Yüksek morbidite ve mortalite ile beraber olan bu tümörlerin yaklaşık % 60 kadarını glial tümörler oluşturmaktadır. Merkezi sinir sistemi tümörleri içinde, ilk 15 yaşındaki primer tümörlerin % 40 - 45'i (bunlarında %35'i de düşük derecelidir), erişkin yaş grubunda ise % 50 - 60'ı astrosit kökenli tümörlerdir (36). Yeni tanı konmuş bu beyin tümörlerinin yaklaşık % 50'si glial orijinli primer beyin tümörleri olup yüksek gradeli astrositomlar bu glial tümörlerin %50-60'nı, düşük gradeli astrositomlar %25-30'unu, oligodendrogliomlar ise % 5'ini , ependimomlar ise %2-5'ini oluşturmaktadırlar (6-7-8-9-10). Hemen tüm yaş gruplarında, erkeklerde kadınlara göre hafif bir fazlalık saptanmaktadır. İnsidans çalışmaları, yıllar içinde merkezi sinir sistemi tümörlerinin sıklığında hafif bir artış olduğunu göstermektedir (35-36).

Serebellar astrositom bütün pediatrik beyin tümörlerinin %12'si ile %28'ini oluşturmaktadır. Çocuklardaki bütün tümörlerin yaklaşık yarısı infratentoryal alanda meydana gelir ve astrositom bunların yaklaşık üçte birini oluşturur. Modern görüntüleme çağında yayınlanan en yeni seriler ortalama yaşın 7 olduğunu bildirmektedir (37).

Düşük dereceli astrositomlar (DDA)'lar, erişkinlerdeki beyin tümörlerinin yaklaşık % 15'ini oluşturur . Dünyanın farklı bölgelerinde yürütülen çalışmalar, gliomaların yıllık ortalama görülme oranının yaklaşık 100.000'de 5.4 olduğunu göstermiştir . Bu veriler temel alınarak erişkinlerdeki DDA'ların yıllık sıklık oranının yaklaşık 100.000'de 0.8 olduğu

söylenbilir. Başka bir deyişle beyin tümörü tanısı almış her 8 olgunun birinin patolojisi DDA'dır (38-39).

Primer beyin tümörleri insidans oranları ülkeler arasında da farklılık göstermektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Tüm Asya Kıtası'nda primer beyin tümörü sıklığı azdır. Yine aynı ülkede yaşayan beyaz ırkdaki sıklığı, siyah ırka göre belirgin olarak daha fazladır (36).

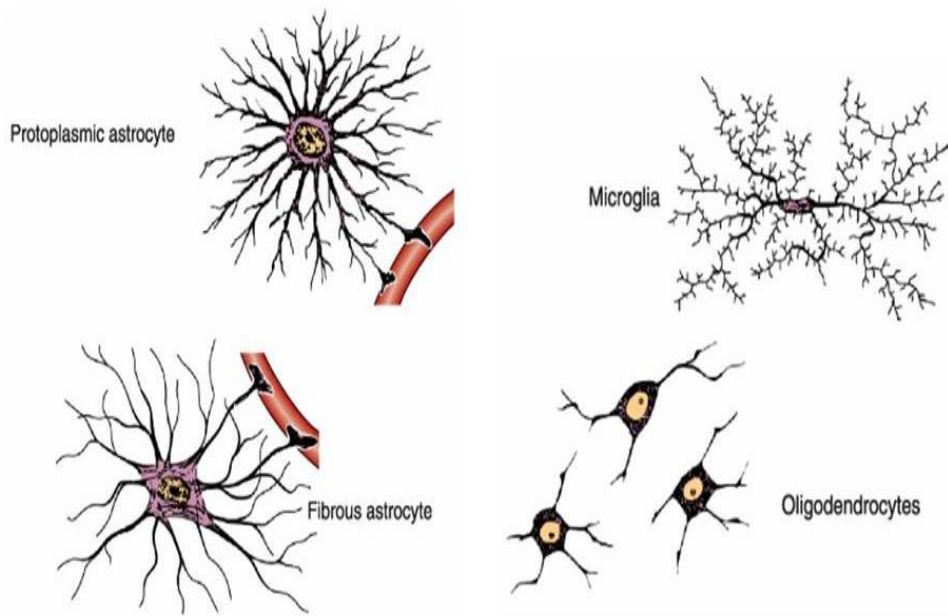
Genetik ve ailevi yatkınlık, beyin tümörlerinde en sık fakomatozlarla birliktelik gösterir. Nörofibromatozis tip 1'li hastalarda optik gliom ve meningiom, tüberoz sklerozlu hastalarda ependimom ve astrositom, von-Hippel-Lindau hastalığı olanlarda hemanjioblastom, feokromositoma ve retinal tümör gelişmesinin daha sık olduğu bilinmektedir. Kanserli aile sendromu olarak bilinen Li-Fraumeni sendromunda da beyin tümörleri sık görülmektedir. Ayrıca organ transplantasyonu olup immüniteyi baskılayıcı tedavi alan kişilerde MSS tümörleri için artmış risk vardır. Benzer şekilde endojen immünsüpresyonun olduğu Wiskott-Aldrich sendromu ve Ataksi-telenjipektazi, lenfomalar ve sporadik olarak MSS tümörleri ile ilişkilidir (35-40).

Çevresel faktörler ile MSS tümörleri sıklığı arasında ilişki olduğunu belirten yayınlar vardır. Çevresel faktörler içinde en iyi ortaya koyulan faktör radyasyondur. In utero dönemde, çocukluk çağında ya da erişkin çağda radyasyon tedavisi veya tanısal amaç ile maruz kalma, artmış MSS tümörleri sıklığı ile birliktedir. Daha önceki tümörü nedeniyle kranial radyoterapi almış çocuklarda, 2-24 yıl sonra ikincil MSS tümörü geliştiği bildirilmiştir. Bazı organik bileşimler (çoğunlukla nitrozaminler, nitrozüreler, hidrazinler, polisiklik hidrokarbonlar) deney hayvanlarında MSS kanserojenleridir ve in utero veya doğumdan sonra bu tür maddelerle maruz kalanlarda MSS tümörleri sık görülmektedir (35-40-41).

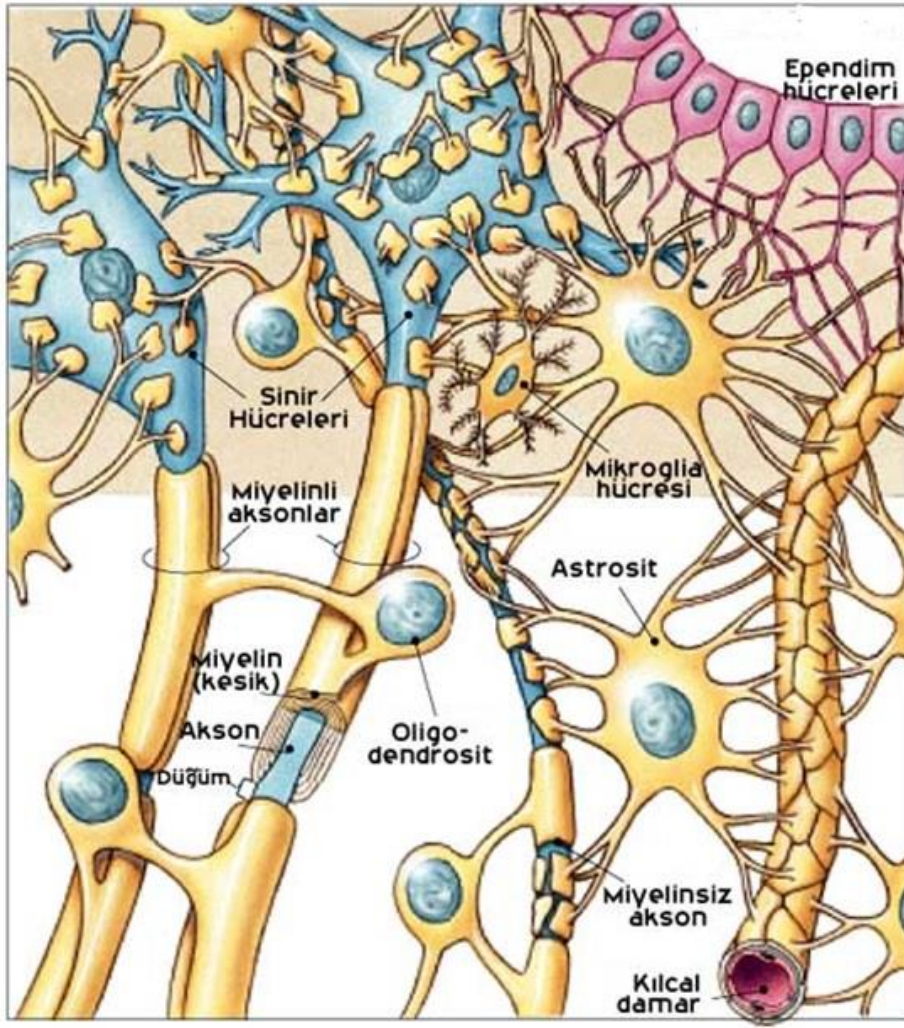
2.3. ASTROSİTİK TÜMÖRLERİN HİSTOPATOLOJİSİ VE DERECELENDİRİLMESİ

2.3.1. HİSTOPATOLOJİ

Astrositler, nöroektodermal kökenli hücrelerdir. Yuvarlak ya da oval nükleuslu, nükleol içermeyen, 8–10 mikron boyutlarında, çok sayıdaki uzantıları nedeniyle yıldız şeklinde izlenen hücrelerdir. Bu yıldız şeklindeki uzantılar, metalik impregnasyon veya immünohistokimya ile görülür. Bu hücrelerin, yapılarını güçlendiren glial fibriler asit proteininden yapılmış ara filamanları bulunur. Astrositler, nöronları kapillarlara ve pia matere bağlar. Uzantıları az olan astrositlere “fibröz astrositler” denir ve bunlar beyaz cevher içinde yer alır. Çok sayıda kısa uzantılara sahip olan protoplazmik astrositler ise gri cevher içinde yer almaktadır (42-44-45).



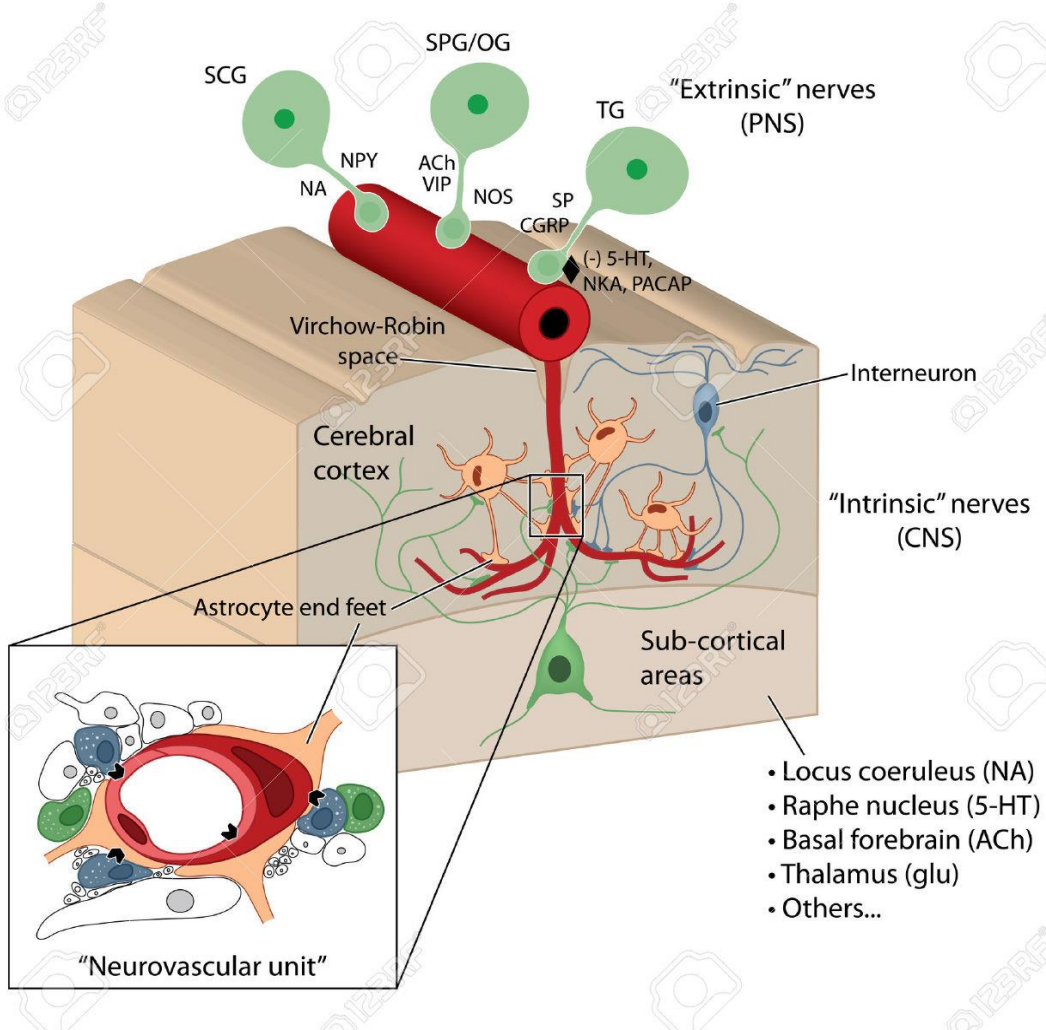
Şekil-1: Destek glial dokunun hücresel görünümünün şematik çizimi



Şekil-2: Astrositik hücrelerin şematik çizimi

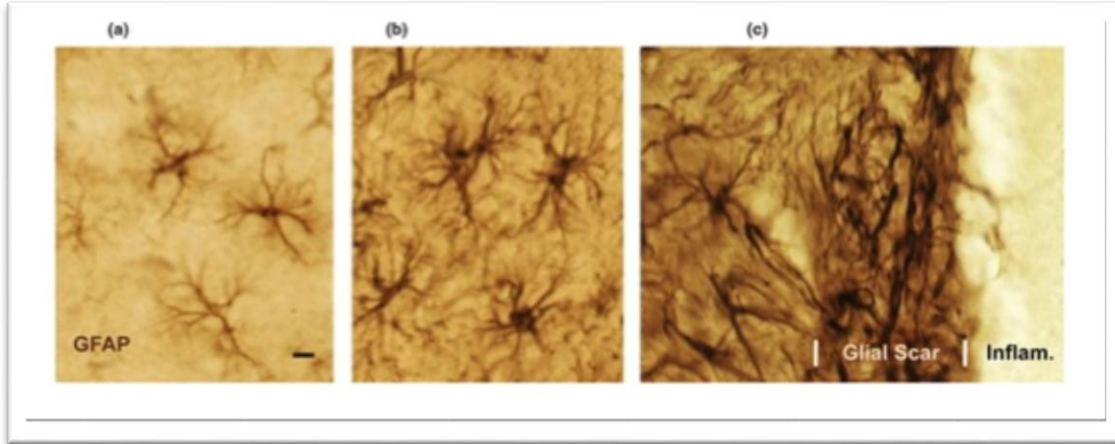
Astrositler, yapısal işlevlerine ek olarak nöronların iyonik ve kimyasal ortamını kontrol eder (43). Astrositlerin uzantıları, bir yandan kan damarlarının duvarına yapışırken, diğer yandan nöronlarla bağlantıları nedeniyle kan damarı ile nöron arasında madde alışverişi sağlanır. Protoplazmik ve fibriler astrositlerin uzantıları, damarların çevresinde sonlanarak “astrovasküler ağ” (perivasküler membran) adı verilen destek bir yapı oluşturur. Ayrıca damarlar çevresinde pia materin uzantısı bulunur. Pia materin uzantısı ve

astrovasküler ağın damarlar çevresinde oluşturduğu destek yapı “pia-glial zar” olarak tanımlanır. Damar adventisiası ile pia-glial zar arasında yer alan bu bölüm “Virchow-Robin aralığı”adını alır. Burası subaraknoid boşluğun devamıdır (42).



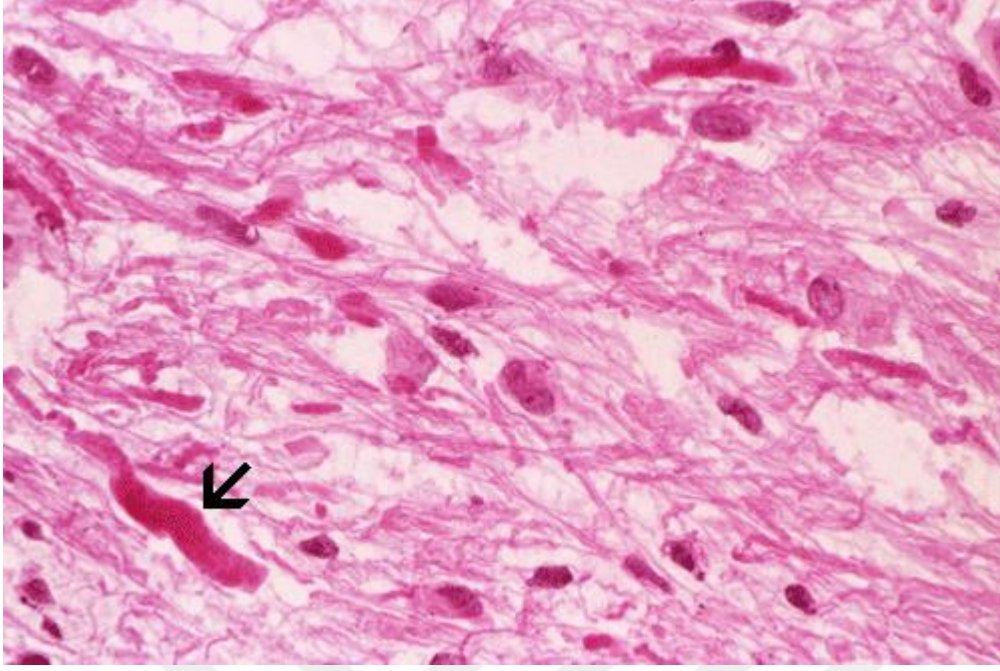
Şekil-3: Virchow-Robin aralığı ve Nörovasküler ünitenin şematik çizimi

Travmada ve beyin dokusu yıkıma uğradığında, astrositler hiperplazi ve hipertrofi göstererek uzantıları çoğalır. Sitoplazma eozinofilik bir görünüm alır, nükleus ekzantirik yerleşir ve gemistosite benzer. Fibriler uzantılar, giderek travmaya uğramış alanı doldurur ve “glial skar” dokusu oluşur. Bu görünüm “gliozis” olarak tanımlanır (42-44-45).



Şekil-4: Glial Fibriller Asidik Protein boyamada a) Sağlıklı doku b) Moderate gliozis c) ileri derecede gliozis ve glial skar

Rosenthal fibriller, ince, oval ve uzamış, yoğun eozinofilik cisimler görünümünü almış astrosit uzantılarıdır. Genellikle travmada, glioziste, kraniofarengiom komşuluğundaki reaktif beyin dokusunda izlenir. Alexander hastalığında, lökodistrofilerde periventriküler, perivasküler ve subpial lokalizasyonda bol miktarda bulunur. Ayrıca pilositik astrositomlarda da saptanır (42-44-45).



Şekil-5; Histopatolojik kesit, ok ile gösterilen rosenthal fibriller

2.3.2. DERECELENDİRİLMESİ

Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. 2016 yılına kadar sınıflama hemen hemen tamamen patolojiye dayanmakta idi. Beyin tümörleri ilk olarak 1829'da Cruveilhier tarafından makroskopik olarak tanımlanmış 1836'da ise Bressler tarafından mikroskopik olarak sınıflandırılmıştır (46). Virchow 1860'da beyin hücrelerarası matriksi olarak nöroglia'yı tariflemiştir. Virchow, tümörlerin makroskopik ve mikroskopik özelliklerini gözlemleyip aralarında korelasyon kurulmasını sağlamış ve beyin tümörlerinin glial hücrelerden geliştiğini ileri sürmüştür (47). Gliomaların sınıflamasını ise ilk olarak 1926 yılında Bailey ve Cushing yapmıştır (48-49).

Sınıflamanın karmaşıklığından dolayı Kernohan yeni ve basit bir sınıflama geliştirmiştir. Bu derecelendirmede tümör, artan anaplazi ve azalan farklılaşmayı içerecek şekilde düşük dereceli (I-II) ve yüksek dereceli (III-IV) astrositomlar olmak üzere, iki gruba ayrılmıştır. Ancak II. ve III. dereceler arasındaki ayırimda belirsizlikler vardır. (Tablo-1) (46-50). Kernohan daha önce tanımlanmış olan karmaşık bu histogenetik sınıflamayı basit 5 glial tümör kategorisine indirgemıştır. Bunlar; astrositoma, ependimoma, nöroastrositoma, medulloblastoma, oligodendroglioma olarak isimlendirilmiştir. Bu sistemle glial tümörler kendi içinde 4 evre şeklinde gruplandırılmıştır. Ringertz 1950’de 3 evre’li bir sistem ortaya koymuş, St Anne- Mayo da atipi varlığına göre skorlama sistemini önermiştir. Derecelendirmenin sağlıklı olabilmesi için kesin patolojik kriterler ortaya konmalı ve buna göre karşılaştırmalı değerlendirmeler yapılmalı fikri öne çıkmıştır. Bu amaçla 1980’lerde Doumas ve Dupont şimdi St. Anne/Mayo diye anılan, hücre morfolojik özelliklerine (pleomorfizm, mitoz, vasküler endotelial proliferasyon (VEP) ve nekroz) dayanan 4 basamaklı derecelendirme sistemini ileri sürmüştür (51). Bu sisteme göre, özelliklerden hiçbirini görülmediğinde derece I, bir özellik varsa derece II, iki özellik varsa derece III, üç veya dört özellik bulunuyorsa derece IV olarak değerlendirilmektedir. (Tablo-1)

Ringertz	Grade 1 (İyi Diferansiasyon)	Grade 2 (Anaplastik Astrositom)	Grade 3 (Glioblastome Multiforme)	
Kernohan		Kernohan Grade 1 Kernohan Grade 2	Kernohan Grade 3-4	
WHO	Grade 1 Juvenil Piloitik Astrositom	Grade 2 -Astrositom varyantları -Fibriller Astrositoma -Protoplazmik Astrositoma -Gemitositik Astrositoma	Grade 3 Anaplastik Astrositom	Grade 4 GBM varyantları
St. Anne-Mayo	Grade 1 Skor: 0	Grade 2 Skor: 1	Grade 3 Skor: 2	Grade 4 Skor: 3 veya 4

Tablo-1; Ringertz, Kernohan, WHO ve St. Anne-Mayo sınıflamalarının karşılaştırılması

1. Astrositik tümörler

- a. Diffüz astrositoma (WHO grade II)
 - 1. Fibriler astrositoma
 - 2. Protoplazmik astrositoma
 - 3. Gemiositik astrositoma
- b. Anaplastik astrositoma (WHO grade III)
- c. Glioblastoma multiforme (WHO grade IV)
 - 1. Dev hücreli glioblastoma
 - 2. Gliosarkom
- d. Pilositik astrositoma (non-invasive, WHO grade I)
- e. Pilomiksoid astrositoma (WHO grade II)
- f. Pleomorfik ksantroastrositom (non-invasive, WHO grade II)
- g. Subependimal dev hücreli astrositom (non-invasive, WHO grade I)
- h. Gliomatosis serebri (WHO grade III)

2. Oligodendrogliyal tümörler

- a. Oligodendrogliom (WHO grade II)
- b. Anaplastik oligodendrogliom (WHO grade III)

3. Miks glial tümörler

- a. Oligoastrositom (WHO grade II)
- b. Anaplastik oligoastrositom (WHO grade III)

4. Ependimal tümörler

- a. Ependimoma (WHO grade II)
 - 1. Sellüler
 - 2. Papiller
 - 3. Clear cell
 - 4. Tanisitik
- b. Anaplastik ependimoma (WHO grade III)
- c. Miksopapiller ependimoma (WHO grade I)
- d. Subependimoma (WHO grade I)

5. Orijini belirsiz glial tümörler

- a. Astroblastom (WHO grade II)
- b. Anjiosentrik gliom
- c. 3. ventrikül kordoid gliomu. (WHO grade II)

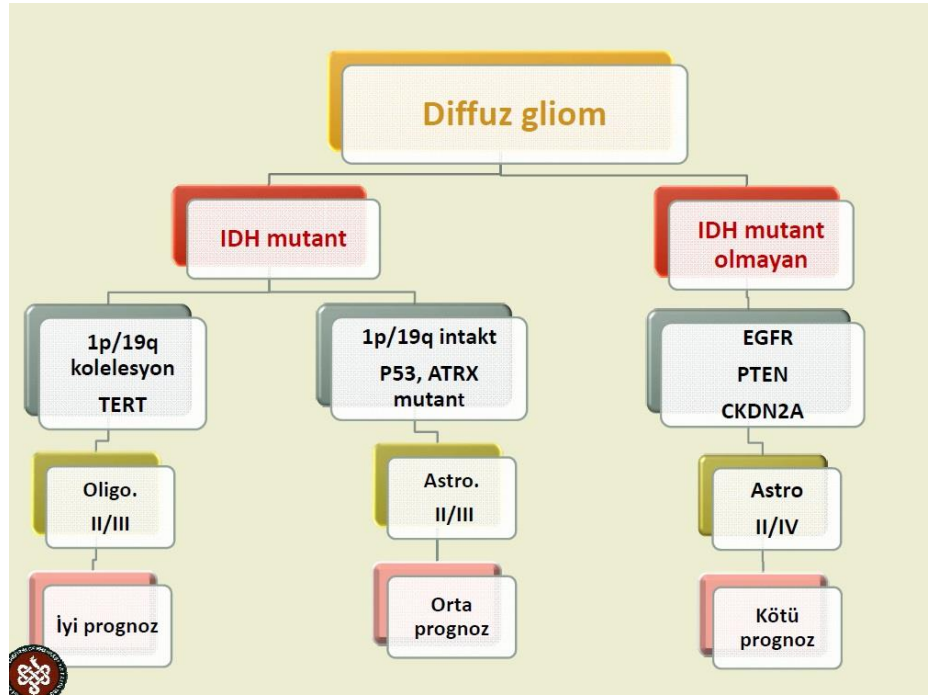
Tablo-2; Santral sinir sistemi Astrositik tümörlerinin WHO 2007 histopatolojik sınıflaması

Dünya sağlık örgütünün (WHO) 2016 yılında revize ettiği Santral Sinir Sistemi Tümörleri sınıflamasında Astrositik kökenli tümörlerin evrelendirilmesinde belirgin değişiklikler yapılmış olup histolojik fenotipin yanında genetik parametrelerin de eklendiği katmanlı bir tanı ve evrelendirme sistemi getirilmiştir. Yeni sınıflamada moleküler verileri içeren, bütünleştirilmiş, katmanlı, prognostik ve prediktif bilgi veren bir tanımlama sistemi kullanılmıştır.

Astrositik tümörlerin tanısında genetik parametreler olarak IDH mutasyonu, ATRX gen kaybı, 1p/19q kodelesyonu, EGFR ve EGFRvIII gen mutasyonları araştırılarak sınıflandırılma yapılmıştır.

Örneğin; ATRX gen kaybı olan glial tümörlerin hemen hemen tümü astrositiktir ve bu tümörlerin büyük kısmında IDH mutant saptanmıştır. Astrositik bir tümörde, ATRX kaybı yok, IDH mutasyonu yok, 1p/19 q kodelesyonu yok ise Primer Glioblastom olarak sınıflandırılmıştır. 1p/19 q kodelesyonu olan tümörler IDH mutasyonu bakılmaya gerek duyulmadan oligodendroglioma olarak sınıflandırılmıştır.

Ayrıca pediatrik hastalarda da benzer katmanlı bir tanı ve evrelendirme sistemi getirilmiş olup H3K27M-Mutant Diffüz orta hat gliomu adında yeni bir antite getirilmiştir.



Şekil-6; Genetik varyasyonlara göre prognoz.

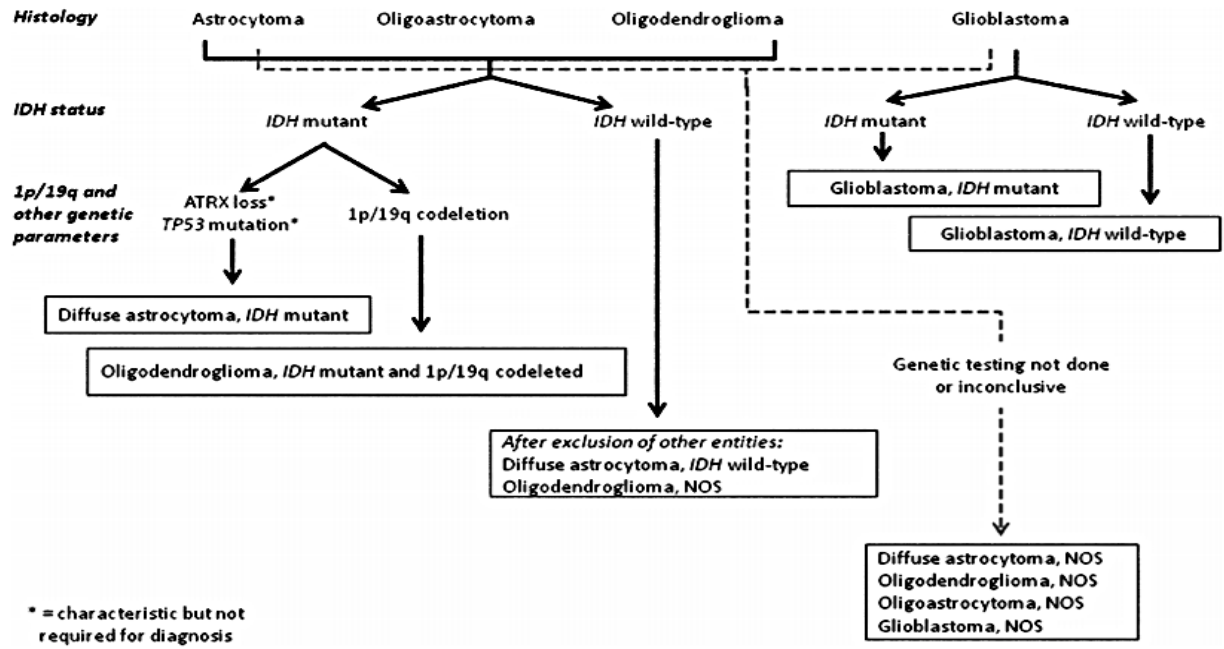
1. Diffüz Astrositik tümörler

- Diffüz astrositom – IDH mutant (WHO grade II)
 - Gemitositik astrositom – IDH mutant
- Diffüz astrositom – IDH wildtype (WHO grade II)
- Diffüz astrositom – NOS (WHO grade II)
- Anaplastik astrositom – IDH mutant (WHO grade III)
- Anaplastik astrositom – IDH wiltype (WHO grade III)
- Anaplastik astrositom – NOS (WHO grade III)
- Glioblastom – IDH mutant (WHO grade IV)
- Glioblastom – IDH wildtype (WHO grade IV)
 - Dev hücreli glioblastom
 - Gliosarkom
 - Epiteloid Glioblastom
- Glioblastom – NOS (WHO grade IV)
- Diffüz midline gliom – H3K27M mutant (WHO grade IV)

2. Diğer Astrositik tümörler

- Pilositik Astrositom (WHO grade I)
 - Pilomiksoid Astrositoma
- Subependimal Dev Hücreli Astrositom (WHO grade I)
- Pleomorfik ksantoastrositom (WHO grade II)
- Anaplastip Pleomorfik ksantoastrositom (WHO grade III)

Tablo-3; Santral sinir sistemi Astrositik tümörlerinin WHO 2016 histopatolojik sınıflaması



Tablo-4; WHO 2016 sınıflamasında Glial orjinli tümörlerde enzim aktivitesine göre basitleştirilmiş algoritma

Glioblastom IDH mutant olmayanlarda (IDH wildtype) Dev hücreli GBM, Gliosarkom ve Epiteloid GBM alt tipleri tanımlanmış olup bunlar tüm GBM olgularının %90'ını oluşturmaktadır. Eski ismi ile Primer ya da De-novo GBM olup histolojik olarak küçük hücreli, primitif nöronal bileşenli, granüler hücreli ve lipid hücreli alt tipleri bulunmaktadır.

GBM-IDH non-mutant varyantları;

1-Dev Hücreli Glioblastom

TP53 mutasyonu (90%), AURKB, PTEN

Daha iyi prognoz (median sağkalım 9 aya oranla 13 ay)

2-Gliosarkom

PTEN, CDKN2A, TP53

Glial ve mezenkimal bileşenlerin genetik yapıları aynı

3-Epiteloid Glioblastom

Daha genç yaş ve kötü prognoz (~6 ay)

BRAF V600E mutasyonu, EGFR, PTEN

Glioblastom IDH mutant olanlar ise Glial prekürsör kök hücre üzerinden IDH1 veya IDH2 genlerinin mutasyonu ile başlayan yolak üzerinden gelişir. Eski ismi Sekonder GBM olup bu tümörlerde aynı zamanda ARTX gen kaybı ve TP53 mutasyonları da tanımlanmıştır. Prognozu ve median survyri IDH non-mutantlara göre daha iyi bulunmuştur.

	IDH-wildtype glioblastoma	IDH-mutant glioblastoma	References
Synonym	Primary glioblastoma, IDH-wildtype	Secondary glioblastoma, IDH-mutant	{1830}
Precursor lesion	Not identifiable; develops de novo	Diffuse astrocytoma Anaplastic astrocytoma	{1827}
Proportion of glioblastomas	~90%	~10%	{1797}
Median age at diagnosis	~62 years	~44 years	{214,1078,1797, 2103}
Male-to-female ratio	1.42:1	1.05:1	{214,1417,1797}
Mean length of clinical history	4 months	15 months	{1797}
Median overall survival			
Surgery + radiotherapy	9.9 months	24 months	{1797}
Surgery + radiotherapy + chemotherapy	15 months	31 months	{2810}
Location	Supratentorial	Preferentially frontal	{1417}
Necrosis	Extensive	Limited	{1417}
<i>TERT</i> promoter mutations	72%	26%	{1801,1830}
<i>TP53</i> mutations	27%	81%	{1797}
<i>ATRX</i> mutations	Exceptional	71%	{1519}
<i>EGFR</i> amplification	35%	Exceptional	{1797}
<i>PTEN</i> mutations	24%	Exceptional	{1797}

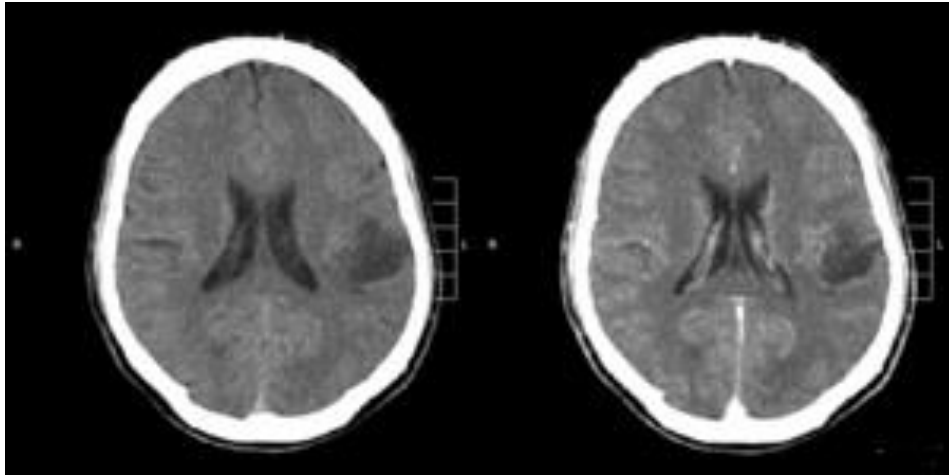
Tablo-5; WHO 2016 sınıflamasında Glioblastoma IDH wildtype ve IDH mutant karşılaştırılması

2.4. ASTROSİTİK TÜMÖRLERDE TANISAL GÖRÜNTÜLEME

Astrositik tümörlerde laboratuvar tetkikleri tanıya yardımcı olmaz. Tanı görüntüleme teknikleri ile konulur. MSS tümörü bulunduğu düşünülen olgularda, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinin klinik olarak kullanılması, nöroradyolojik değerlendirme aşaması için bir devrim yaratmıştır. Böylece tümörün tespiti, preoperatif yayılımı ve büyüklüğü, tümör rezeksiyonunun sınırları, postoperatif komplikasyonlar, tümör rekürrensini takibi, tümörün radyoterapi ve kemoterapiye cevabı yeterli şekilde değerlendirilmektedir.

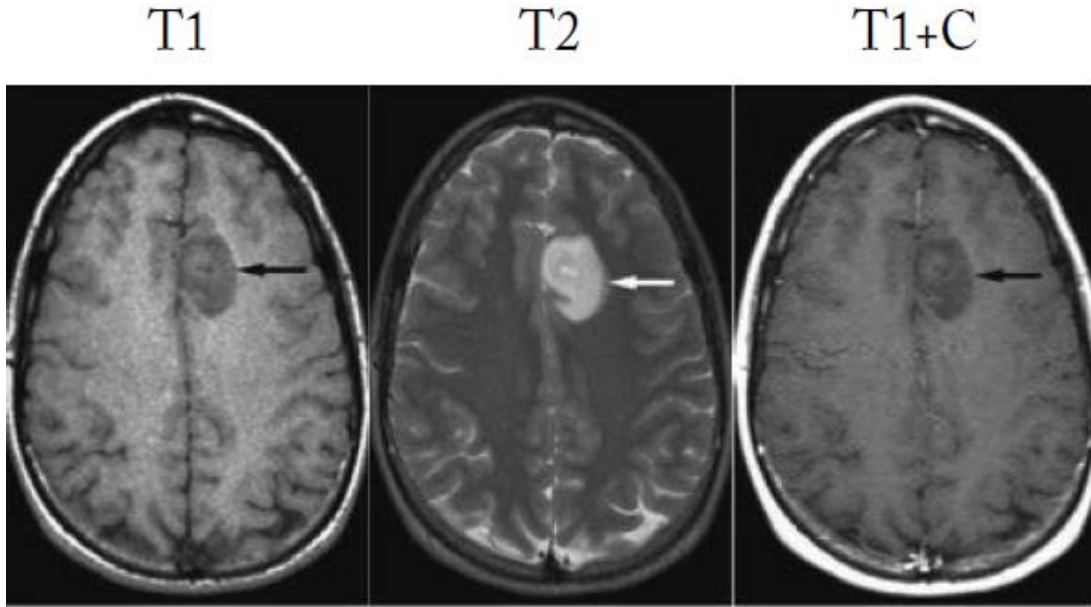
2.4.1. Düşük dereceli astrositik tümörlerin görüntülenmesi

Düşük dereceli glial tümörlerin karakteristik BT bulguları arasında etraf dokulardan ayırt edilemeyen izohipodens bir kitle ve etrafında belirgin ödem ve kitle etkisi olmaması sayılabilir. Kontrast madde tutulumunun olmaması kan beyin bariyerinin genellikle bozulmadığına işaret etmektedir. Düşük dereceli astrositomlarda kalsifikasyon oranı %10-20 arasındadır ve kalsifikasyonların görüntülenmesinde BT'nin belirgin üstünlüğü vardır (52).



Resim-1; DDA kontrastsız ve kontrastlı beyin bt örneği

Fonksiyonel alanlara göre tümör lokalizasyonu, tümörün çıkarılabilirliği ve dolayısı ile olgunun prognozunu etkileyen önemli faktörlerdendir (53-53-55). BT neoplazmik oluşumların yapısını tam olarak belirlemeyebilir (38-56). BT taraması normal çıksa bile sadece MRG ile düşük derece astrositomaların tespit edilmesi hiç de ender bir durum değildir (57). Ayrıca çoğu kişi, MRG' nin bu lezyonları teşhis etmek için günümüzde kullanılan en hassas inceleme olduğuna inanmaktadır (58). Klasik olarak ödem olduğu düşünülen T2 sekans MR görüntülemesindeki yüksek yoğunluklu bölgenin, değişken tümör bileşenine sahip olduğu gösterilmiştir (55-58-59).

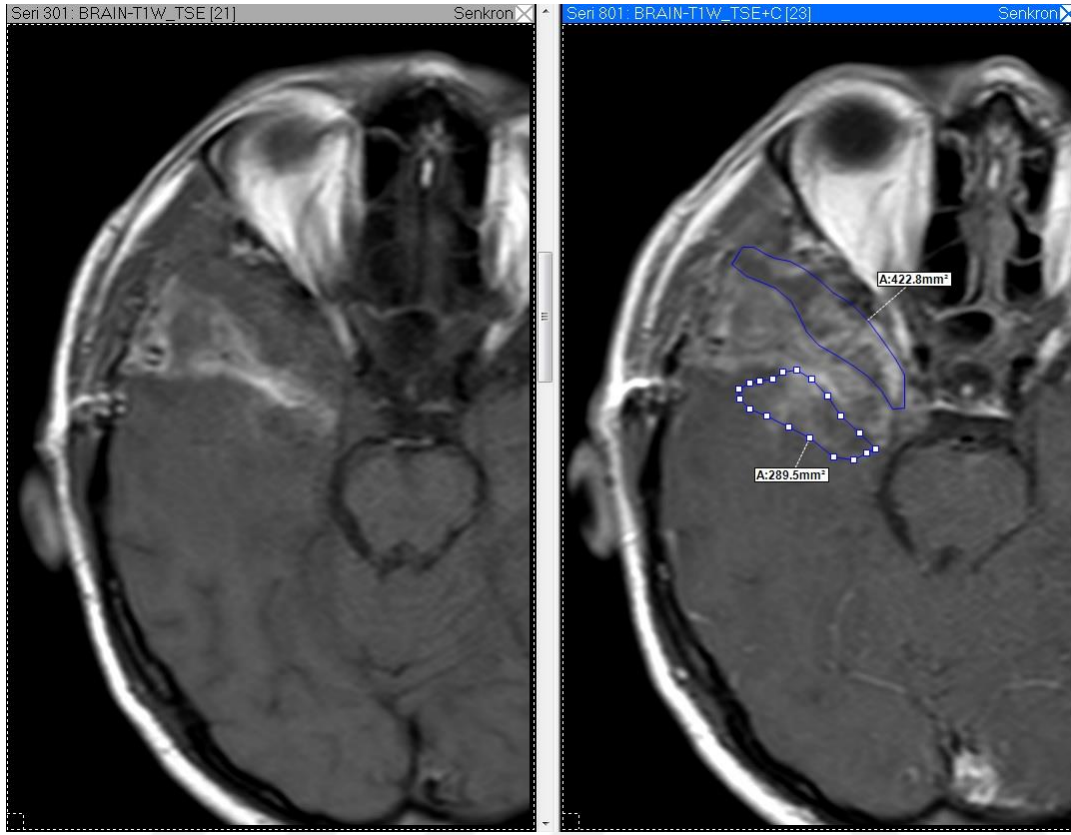


Resim-2; DDA kranial mrg örneği.

BT taramasında lezyonun kontrast enjeksiyonu ile belirginleşmesi düşük dereceli astrositomlu olguların kötü prognozu arasında bir ilişki olup olmadığı tartışmaya konu olmuştur. İlk yayınlanan makalelerde, kontrast artışının bu tümöre sahip olgularda prognostik bir değer taşımadığı rapor edilmesine karşın (60) daha sonra sunulan daha büyük bir seride, BT taramasında intravenöz kontrast madde verildikten sonra tümörü belirginleşen olguların lezyonu belirginleşmeyen olgulara göre daha kötü bir prognoza sahip oldukları ileri sürülmüştür (61). Bu bulgu, retrospektif bir çalışmayla güçlü bir biçimde desteklenmiştir. Bu çalışmaya göre; BT taramasında kontrast artışı görülen vakalarda tümör nüksü riski, bu tür bir artışın görülmediği vakalara kıyasla yaklaşık 7 kat daha fazladır (38-61). Bu verilere göre, Düşük dereceli astrositomlu olduğu bilinen olguları tümörün malign dönüşüm yönünden değerlendirmede BT taramasında kontrast artışı büyük bir önem arz eder (62).

MR görüntüleme intrakranial tümörlerde, kitlenin tespiti ve büyüklüğü konusunda mevcut en duyarlı görüntüleme yöntemidir. Kelly ve arkadaşları, kitlenin T2 sekanslarında gösterdiği anormal bulguların, aynı lezyonun BT'sindeki bulgulardan daha değerli olduğunu ortaya koymuştur (59). Aynı zamanda kontrast tutulumu yönünden MRG, BT'deki kontrast tutulumuna göre daha detaylı bilgi vermektedir (63). Düşük dereceli astrositomlar genellikle beynin, en fazla beyaz cevhere sahip bölgelerinde görülmekte ve frontal loblarda biraz daha sıklıkla bulunmaktadır. MRG'de astrositomlar genellikle iyi sınırlı, homojen kitle lezyonları olarak görülmektedir. Lezyonlar T1 sekanslarda hipointens, T2 sekanslarda hiperintens görülmektedir. Sinyal artışı bölgesi, hemoraji ya da nekroz bulgusu olmaksızın genellikle homojen ve sınırları belirlidir (64). DDA'lar genellikle yüzeysel lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Fibriller astrositomlar genellikle beyaz cevher tutulumu ile seyrederken, protoplasmik astrositomlar korteksi daha fazla tutmaktadır (65).

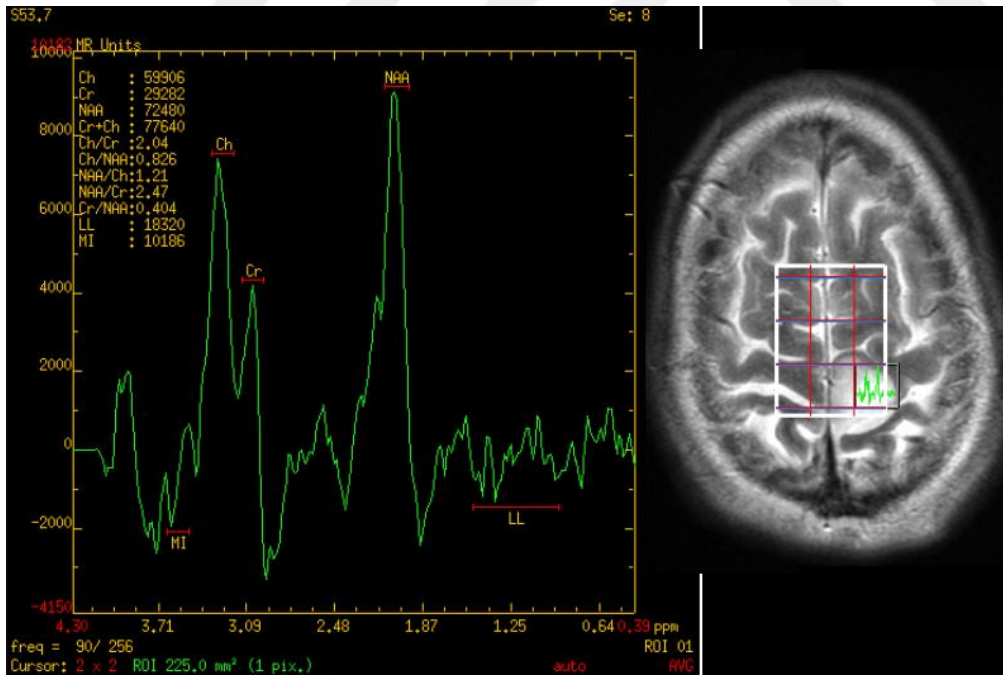
Postoperatif rezidü tümörün ortaya konması için yapılan kontrastlı MRG tetkiklerinde, rezeksiyon sahasında da kontrast tutulumunun olması değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Günümüzde önerilen postoperatif ilk 24-48 saat arasında yapılacak MRG tetkikinin, rezidüel tümör'ün ortaya konulması açısından yeterli olabileceğidir (52).



Resim-3; Hasta EZ, postoperative T1 sekans ve kontrastlı T1 sekans mrg, kesit no:7

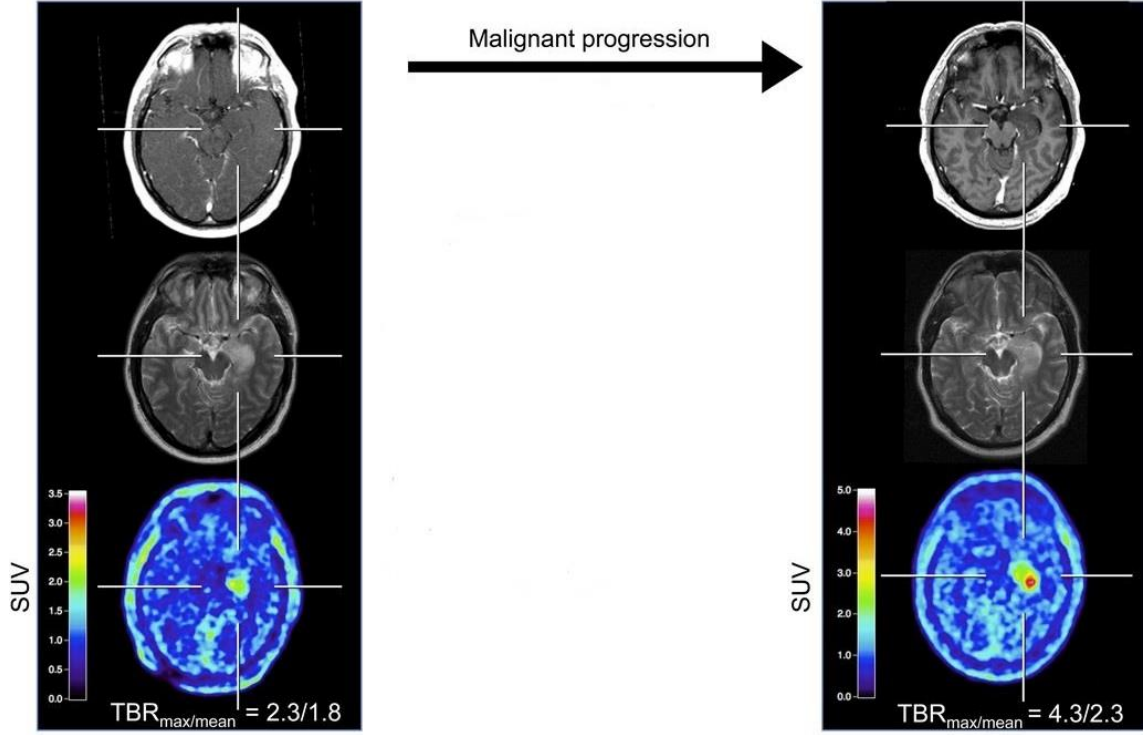
Winger ve arkadaşları, kortikosteroidlerin tümörlerin kontrast tutulum paternini azaltarak değiştirebileceğini göstermişlerdir (66). Steroidler tümörün kontrast tutulumunu ve peritümoral ödemi azalttığından gliomalarda tedavi sürecinin MRG ile değerlendirilmesinde olguların steroid alıp almadıkları göz önünde tutulmalıdır (52). MRG taramasında çoğu vakada tümörün kendisini, onu çevreleyen ödem bölgesinden ayırmak zordur. Kesin olmasa da gadolinyum gibi kontrast maddesi kullanımıyla, MRG’de küçük lezyonlar tespit edebilmek mümkündür (38).

Düşük dereceli astrositomlara özgü bir MRG paterni (iyi sınırlı, homojen, T1 sekansta hipointens, T2'de hiperintens gri madde kalınlaşması) olmasına rağmen, bu tür bir patern düşük dereceli tümörler için her zaman tanısal değildir. Kondziolka ve ark. BT ve MRG taramalarında düşük grade astrositom tanısını çağrıştıracak türde lezyonları olan 20 erişkin olgu üzerinde stereotaktik biyopsi uygulanmış. Ancak histolojik analizler, bu olguların sadece % 50'sinin düşük dereceli astrositoma sahip olduğunu, % 45'inin de anaplastik astrositom olduğunu ortaya çıkarmıştır (67). Diğer çalışmalarla birlikte bu çalışmadan çıkarılacak sonuç, modern yüksek çözünürlüklü MRG taramanın tek başına Düşük dereceli astrositomlarda teşhisini güvenli bir biçimde yapamayacağı ve bu nedenle histolojik bir doğrulamanın da gerekli olduğudur (38). Bunun dışında DDA'lu olgular ilk kez değerlendirilirken ya da tümörün yüksek dereceye dönüşüp dönüşmediği belirlenirken; pozitron emisyon tomografisi (PET), tekli foton emisyon bilgisayar tomografisi (SPECT) ve manyetik rezonans spektroskopisi (MR-Spect) gibi daha yeni ve ileri tarama teknikleri de kullanılabilir (38).



Resim-4; DDA Mrg spect örneği

DDA, hipometabolik bir lezyon olduğu için PET taramasında “soğuk nokta” olarak görülürken bu tümörler daha malign bir yapıya dönüştüğünde, hipermetabolik hale dönüşecekleri için PET taramasında “sıcak nokta” olarak gözlenirler (38).



Resim-5; Malignite artışında lezyonun PET soğuk noktadan sıcak nokta olarak dönüşmesi

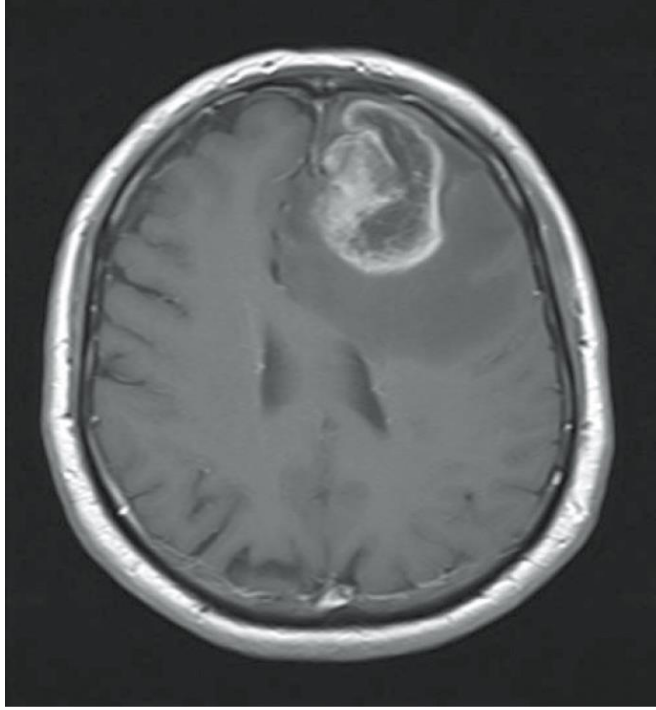
PET nükseden tümör ile radyasyon nekrozunu ayırt etmede kullanılabilir (68). MRG radyasyon nekrozu ile rezidü veya nüks tümör ayırımının yapılmasında yeterli olmamaktadır. Burada, F-2-fluoro-2-D-deoxyglukoz metabolitini kullanan PET tekniği yararlı olabilir. Fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan PET scanning’de serebral glukoz metabolik aktivitesi gözlenmektedir. Glukoz aktivitesi burada nekroz olduğunda düşmekte, rekürren tümörde ise artış göstermektedir. DDA’lar da ise etraftaki gri cevherin metabolik aktivitesine yakın düşük bir aktivite göstermektedir (68).

MR-Spect ile yapılan bir çalışma sonucunda, kolin düzeyinde zamanla gözlenen artışın DDA'larda malign dejenerasyonla uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır (69). MR spektroskopisi her ne kadar glial tümörlerin histolojik derecesinin ortaya konmasında tam olarak yeterli olmasa da, kolin tutulumundaki bir artışla, NAA değerlerinin azda olsa azalması veya aynı kalması, radyasyon nekrozundan ziyade tümör rekürensisi lehine bulgu olarak, iki patolojiyi ayırmaktadır (63).

2.4.2. Yüksek Dereceli Astrositik Tümörlerin görüntülemesi

Çoğu nöroonkolojik tümörlerde olduğu gibi AA ve GBM'lerde de BT ve MRG teknikleri, tanının yapıtaşlarını oluşturmaktadır. Kontrastsız BT'de GBM'ler genellikle hipodens görülürler. Kontrast verildiğinde kontrast tutan düzensiz halka şeklini alırlar. Nekrotik olan bölge hipodens olarak gözlenir ve etrafı ise ödemli olduğundan yine hipodens olarak görülür (70). Kontrastlanma genellikle tümörün yüksek dereceliliği ile doğru orantılıdır. Günümüzde MRG, GBM tanısında, cerrahinin ve radyoterapinin planlamasında büyük ölçüde BT'nin yerini almıştır. Gerek yumuşak doku anatomisini daha iyi göstermesi gerekse çok yönlü görüntü sağlaması MRG'ye bu konuda büyük üstünlük sağlamaktadır. Kontrastsız T1 kesitlerde hipointens, kontrastsız T2 ve FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) kesitlerde ise hiperintens görüntü verir. Kontrastlanma ise BT'de olduğu gibidir. Aynı zamanda hiçbir görüntüleme tümörün gerçek sınırlarını tam anlamı ile göstermemektedir. Kontrastlanmanın dışında ve hatta tümörün etrafındaki ödemin dışında bile tümör hücrelerinin olabileceği unutulmamalıdır. Her ne kadar MRG ilk tanı için yeterli ise de gerek cerrahi gerekse radyoterapi sonrasında uygulanan takipler için yeterli olmayabilir. Cerrahinin kendisi doğası gereği bir travma olduğundan, oluşturduğu inflamasyon, 48 saat sonrasında 4 haftaya kadar kontrastlanma göstermektedir. Benzer biçimde radyoterapi sonrasında radyoterapiye sekonder hasar ve nekroz kontrastlanma gösterebilir. Son olarak, kullanılan steroid altta yatan tümörü değiştirmeden kontrast tutulumunu azaltabilir. Bu açıdan değerlendirildiğinde biyolojik görüntüleme çalışmaları GBM tedavi ve takibinde giderek önem kazanmaktadır. 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) ve pozitron emisyon

tomografisi (PET) (FDG-PET) biyolojik olarak nüks tümörü radyasyon nekrozundan ayırtedebilir (71).



Resim-6; Kontrastlı T1 sekansta Sol Frontal yerleşimli Yüksek Dereceli Astrositik Tümör

Manyetik Rezonans Spektroskopi normal ve anormal doku metabolitlerini ayırt edebilir. Yaygın olarak kolin, kreatin, N-asetil aspartat, laktat ve lipid metabolit pikleri kullanılır (72). Aktif tümör genellikle normal dokudan daha fazla kolin ve daha az N-asetil-aspartat aktivitesi gösterir. Nekrotik dokuda lipid haricindeki metabolitlerin hepsinin genel olarak aktivitesi düşmüştür. Benzer olarak MR perfüzyon çalışmaları, aktif ve ileri evreli bir tümördeki artmış kan hacmini ve nekrotik dokudaki azalmış kan hacmini gösterir. Diğer görüntüleme teknikleri GBM’lerde çok fazla önem taşımazlar, vakalara özel durumlarda kullanılabilirler.

2.5. ASTROSİTİK TÜMÖRLERDE DERECE YÜKSELMESİ (MALİGNİTE ARTIŞI)

DDA'nın daha malign bir forma dönüşmesi, bir çok çalışmanın konusu olmuştur (38). Bu konuyu araştıran ilk çalışmalardan birinde, Müller ve ark. operasyon sonrasında patolojik tanısı astrositom olan 72 olguyu incelemişler. Nüks eden bu tümörlerin % 14'ü patolojik açıdan değişmemiş; % 55'i anaplastik astrositoma; % 30'u da glioblastoma multiformeye dönüşmüştür. İlk patolojik tanı ile 2. operasyon arasındaki ortalama süre 31 ay olarak bulunmuştur. Tüm astrositomaların yaklaşık 2/3'ünde (DDA ve AA dahil) daha malign bir forma dönüşümün beklenebileceği sonucuna varılmıştır (73).

Bir başka tartışma konusu da daha önce düşük derece astrositom teşhisi konulmuş bir olguda uygulanan 2. biyopsi ya da 2. rezeksiyon ile elde edilen anaplastik tanının, ilk alınan örnekteki yetersizlik nedeni ile olup olmadığıdır. Başka deyişle vakaların yaklaşık yarısında, DDA'dan daha malign forma dönüşüm gerçekleşirken geri kalan yarısında 2. cerrahi sırasında zaten daha önceden mevcut olan tümörün malign kısmından örnekleme yapılmış olabileceğidir (38-74).

Histopatolojik farklılaşma veya anaplastiye dönüşüm derecesine bağlı olmaksızın bütün intrakranal gliomalar histopatolojik olarak maligndir (75). Düşük derece astrositom olarak bilinen tümörler anaplastik gliomalardan biyolojik davranış olarak farklıdırlar, çünkü daha yavaş büyürler ve olguların daha uzun süre yaşamalarına izin verirler. Düşük derece astrositomalarda tümör ile doku arasındaki sınır ayrımının mümkün olmamasına rağmen bu özellikleri nedeni ile bunların malign astrositomalarından daha iyi bir prognozları vardır. Bununla birlikte gemisitositik form diğer DDA'dan farklı olarak kötü prognozludurlar ve hızlı anaplastik değişime girerler. Bu olgularda beklenen yaşam süresi beklenilenden çok kısa olabilir (76).

Glioblastoma multiformeli 129 vakalık bir otopsi serisi analiz edilmiş ve bunların yaklaşık % 28'inin daha önceki astrositomdan çıkmış olabileceği sonucuna varılmıştır (77). Bu çalışmaya göre DDA hikayesi olan olgularda yaşam süresi, tümör anaplastik astrositoma

dönüştükten sonra bile çok daha uzundur. Halbuki bu süre, anaplastik astrositomun de novo olarak ortaya çıktığı olgularda daha kısadır (66).

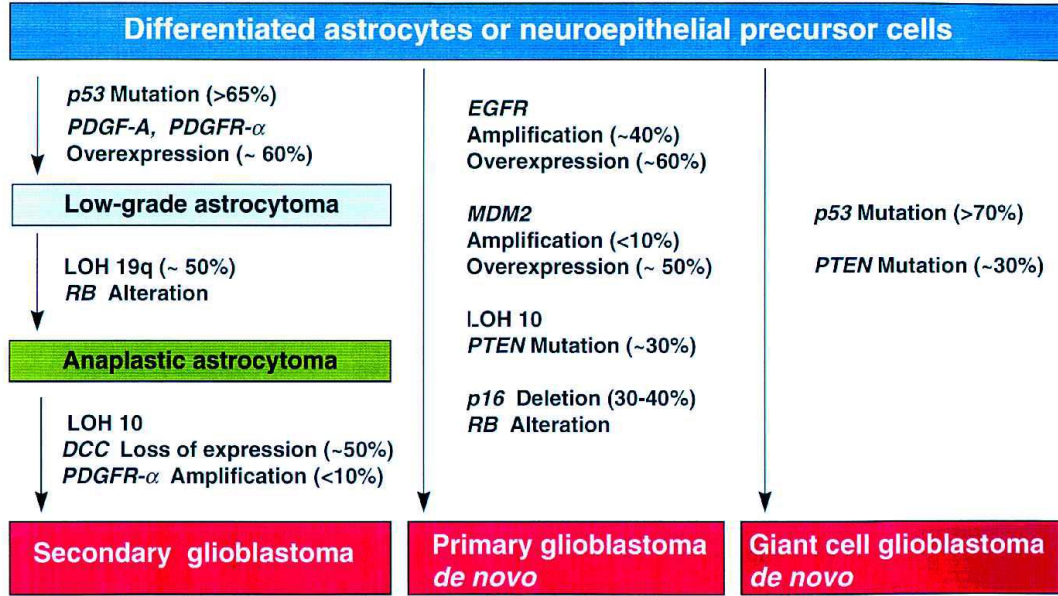
DDA'lı hastaların kaybedilmesinin asıl nedeni genellikle tümörün malign transformasyon göstermesidir. İkinci biyopsi örneğinde veya otopsi serilerinde anaplastik bölge görülme oranı seriden seriye %13 ile %85 oranında değişmektedir. Rekürrensler malign transformasyon nedeniyle olabileceği gibi, yukarıda da belirtildiği gibi, ilk histopatolojik değerlendirmede gözden kaçan anaplastik bölgeler nedeniyle de olabilir (78-79). Laws ve arkadaşları, kendi serilerindeki olgularının yarısının derecelerinin takiplerde aynı bulmuş, buna karşın diğer yarısının derece yükselttiğini tespit etmişlerdir (80).

2.6. ASTROSİTİK TÜMÖRLERİN GENETİĞİ

Son 10 yıldır erişkin malign gliomların yönetiminde ve değerlendirilmesinde moleküler markerların kullanılması popülerlik kazanmıştır. Bu markerların bazıları, tümörlerin sınıflandırılmasında patoloğlara yardımcı olacak şekilde tanısal amaçlı olarak kullanılırken, bazıları da hastaların prognozlarını değerlendirmek için kullanılır. Daha da önemlisi bu markerların bazıları tedavi tiplerine cevabı tahmin etmede de kullanılırlar ve böylece klinisyeni potansiyel toksik ve gereksiz tedavilerden uzaklaştırarak belirli tedavi modalitelerine yönlendirmede işe yararlar. Malign gliomlarda kullanılan bu markerlardan bazıları 1p/19q, MGMT(methylation of the O-6 methylguanin-DNA methyltransferase) gen düzenleyicisi, EGFR(epidermal growth factor receptör) yolağında değişiklikler ve IDH-1(isocitrate dehydrogenase) mutasyonlarıdır. Ayrıca bu moleküler çalışmalar medullablastom, atipik teratoid/rabdoid tümör ve pilositik astrositom gibi pediatrik gruptaki nöroepitelyal orijinli SSS'nin diğer tümörlerinde de kullanılır (81).

Glial tümörlerin patogenezinde rol alan mekanizmalar onkogenlerin aşırı ekspresyonu, tümör baskılayıcı genlerin kaybı, mutasyonu veya metilasyonudur. Glioma patogenezinin sorumlu olan PDGF ve reseptörleri, EGF ve reseptörleri, CDK4, MDM-2 ve Ras en sık

karşılaşılan onkogenlerdir. Malign dönüşümden sorumlu tutulan tümör baskılayıcı genler ise p53, Rb, p16, p15 ve PTEN (Phosphatase and tensin homolog)'dir (82).



Tablo-6: Glioblastom oluşumunda genetik yollar (83).

Son yıllara kadar malign gliomlarla ilgili tedavi kararı alırken daha çok sadece histopatolojiye göre karar verilirdi. Histopatoloji yaklaşık 100 yıldır çoğu tümörün davranış ve biyolojileri hakkında bilgi sağlayan dinamik bir araç olarak kullanılmaya devam etmektedir ancak moleküler genetik çalışmalar ve diğer yardımcı tekniklerde ki gelişmeler tedavi modalitelerinde değişikliklere neden olmuştur.

2.7. ASTROSİTİK TÜMÖRLÜ HASTALARDA MUAYENE BULGULARI VE AYIRICI TANI

Herhangi bir intrakraniyal lezyonun neden olduğu belirti ve semptomlar, histolojiden çok lokalizasyonun bir fonksiyonudur. Astrositik tümörler intrakraniyal boşluk içinde herhangi bir bölgede ortaya çıkabilir ve hastalığın kendini gösterme olasılığı tamamen tümörün topografik dağılımına bağlıdır. Artan intrakraniyal basınca bağlı işaret ve semptomlar, doğası itibariyle geneldir ve baş ağrısı, uyuşukluk, papil ödemi ve 3. ve 6. kranyal sinirlerle ilgilidir. Bu bulgular, genellikle tümörün hacim olarak büyümesiyle ortaya çıkar ve peritümöral ödem alanı beynin dengeleyici mekanizması dışındadır (84).

Mc Cormack ve arkadaşları, serilerinde DDA tanısı almış olgularında en sık görülen semptomları baş ağrısı (%72), epileptik nöbet (%56), kusma (%31), hafıza değişiklikleri (%31) ve uykuya eğilim (%21) olarak tespit etmişlerdir (85). En sık rastlanan klinik bulgu ise papilödemdir (%59). Gözlenen diğer klinik bulgular fasial parezi (%55) ve motor defisittir (%41). Klinik bulgularla ilgili yakın zamanda yapılan araştırmalarda, epileptik nöbetler ilk sırayı almaktadır (%56.5). Aynı seride olguların yaklaşık yarısında herhangi bir nörolojik defisit görülmemiş, %48 oranında fokal defisite rastlanmış, buna karşın %4'ünde de intrakranial basınç artışı saptanmıştır (86).

Özellikle epileptik nöbetler olmak üzere fokal semptomlar düşük grade astrositoma tanısı konulmadan çok uzun zaman önce görülebilir. Nöbet sıklığı en çok tümörleri motor kortekse yakın olgularda görülür (38). Diğer beyin tümörleri ile birlikte düşük grade astrositomalar da, bazı mekanizmalar yoluyla belirti ve semptomlar verir:

1. Beynin belirli bir bölgesi içine doğrudan infiltrate olarak ve buradaki nöronlara zarar vererek,
2. Çevre noral yapılar üzerinde lokal baskıda bulunarak,
3. İntrakraniyal basınçta genel bir artışa yol açarak.

Baş ağrısı, letarji ve kişilik değişimleri; 3.mekanizmanın neden olduğu ve papil ödeminin eşlik ettiği en yaygın semptomlardır. Kronik epilepsi ile seyreden DDA'ların genellikle kortikal yerleşimli olmaları, çok uzun yaşam sürelerinin olması, total rezeksiyonda rekürrensin çok nadir olması, anaplastik transformasyonun olmaması nedeniyle Piepmeier ve arkadaşları, bu grubun farklı bir grupta ele alınmasını önermektedir (87-88).

Malign astrositomaların ventriküler yolla fazla bir ilgisi olmadığından, non-spesifik işaret ve semptomlar da nadiren hidrosefali yüzündendir. Bölgeye özel bulgular tamamen tümör lokasyonuna bağlıdır. Tümörler frontoparietal bölge ya da temporal lob gibi beynin epileptojenik bölgelerinde ortaya çıkarsa, nöbet görülme olasılığı vardır. Burada tümör lokasyonunun orijini, nöbetin türünü de belirler. Hafıza, yargı ve kişilikle ilgili problemler bir ya da her iki frontal lobdaki tümörü işaret ederken, benzer şekilde güçsüzlük ve duyuşsal kayıtsızlık da, frontoparietal ve talamik bölgede çıkan tümörün özelliklerindendir. Organik mental sendromlu yaşlı hastalar, tümörlerinin korpus kalozumu da içine alması nedeniyle oldukça kötü prognoza sahiptir. Tümörlerin çok azı oksipital lobda çıktığı ve genellikle kortikal bazlı hemianopinin yavaş gelişen ilk belirtilerinden hastaların haberi olmadığı için görsel alan defekti, malign astrositomalı hastalarda nisbeten ender görülen bir şikayettir. Baş ağrısı, nöbet ve hemiparezi/hemipleji klasik üçlüsü hastaların yarısından azında görülür.

Gliablastomalı yetişkin hastaların prezentasyonu çok daha tipik olarak birkaç aylık kademeli nörolojik kötüleşme halinde görülür. Gliablastomalar, hemorajik değişime en sık maruz kalan tümörler arasındadır ve bunların gelişim evresindeki klinik prezentasyonu iskemik stroku andırabilir. İskemik stroke teşhisinde bulunan hastaların yaklaşık % 3'ünün sonradan tümör olduğu keşfedilmiştir (89).

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

Tablo-7: Tümör lokalizasyonuna göre klinik

2.8. ASTROSİTİK TÜMÖRLERİN TEDAVİSİ

2.8.1. Destek Tedavi

Destek tedavileri antikonvülzanlar ve kortikosteroidlerdir. Fenitoin, fenobarbital ve levetirasetam en sık kullanılan profilaktik ajanlardır. Kortikosteroidler peritümöral ödemi azaltmakta ve intrakranial basıncı düşürerek kitle etkisini azaltmaktadır. Minimal mineralokortikoid etkisi nedeniyle deksametazon en çok tercih edilen kortikosteroiddir. Başlangıç dozu 16 mg/gün ve idamesi aynı dozun dörde bölünerek 6 saat aralıklarla olmakla birlikte nörolojik semptomları kontrol etmek için doz ayarlaması yapılabilir. Kortikosteroidlerin uzun dönem kullanılması hipertansiyon, diabetes mellitus, nonketotik hiperosmolarite, miyopati, kilo alma , insomnia, ve osteoporoza neden olabilir. Radyoterapi alacak hastalarda beyin ödemi riskini azaltmak için mutlaka radyoterapi öncesi kortikosteroid tedavisi başlanması önerilmektedir.

2.8.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi yaklaşım vital beyin yapısını koruyarak, postoperatif nörolojik defisit riskini minimize ederek maksimal tümör dokusunu çıkarmaktır. Cerrahinin amacı (90) ;

- 1-Doğru histolojik tanının elde edilmesi
- 2-Tümör ve peritümöral ödem nedeniyle oluşan kitle etkisinin giderilmesi
- 3-Bozulan BOS akımının yolunun giderilmesi
- 4-Gros total kitle eksizyonu ile potansiyel kür elde edilmesi

Cerahi, glial tümörlerin tedavisinde anahtar rol oynamaktadır. Geniş rezeksiyon kitle etkisi, ödem ve steroid bağımlılığını azaltarak hayat kalitesi ve Karnofsky performans skoru üzerinde olumlu etki yapmaktadır. Cerrahi prosedür seçenekleri; Stereotaksik biyopsi, açık biyopsi, kitle etkisini azaltma ve tamama yakın rezeksiyon olarak sıralanabilir. Bir çok çalışma göstermiştir ki tamama yakın rezeksiyon iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (55-91). Her ne kadar bu çalışmalar çoğunlukla retrospektif ise de birçok otorite nörolojik bozukluk beklenmeyen ulaşılabilir tümörlerin tamamına yakınının çıkarılması gerektiği konusunda hemfikirdirler. Cerrahi tekniklerin son zamanlarda gelişmesi ile (örneğin, mikroskopik cerrahi, uyanık kraniyotomi, intraoperatif görüntüleme ve intraoperatif elektrofizyolojik beyin haritalandırılması) daha fazla tümör güvenli olarak çıkartılabilir duruma gelmiştir (90-91). Bu sebeple beyin cerrahisi tarafından beynin kritik bölgelerindeki riski minimize ederek maksimal rezeksiyona gayret edilir. Bununla beraber yapılan cerrahi işlem; brakiterapi, anti-neoplastik ajan yerleştirilmesi gibi lokal tedavilere de olanak sağlamaktadır.

Son yirmi sene içerisinde, literatürde DDA rezeksiyon artışının ortalama yaşam ömrünü uzattığı yönünde kanıtlar artış göstermektedir. Genel ortalama yaşam ömrünü uzatmakla birlikte, daha agresif yapıda DDA rezeksiyon uygulamaları, hastalığın doğal seyrini değiştirebilecek cerrahi girişimlerin olasılığını arttıran, histolojik ilerleme riskini etkileyebilmektedir (92). Bu etkileşimler, sadece genel hemisferik DDA popülasyonunda belirgin olmakla kalmaz (93-94). Ayrıca insüler DDA gibi belirli alt-gruplara bağlı DDA'de de belirgindir (95-96). Modern literatürde, hacimsel ölçümlere dayalı en geniş kapsamlı analizler, hemisferik DDA yaşam süresinin 10 senelik zaman dilimine eşit olduğunu belirtmektedir (94).

Basit tümör çıkartma ameliyatlarına kıyasla, daha agresif rezeksiyonun yaşam süresinde ciddi manada katkı sağladığı öngörülmektedir. DDA'lu total rezeksiyon geçiren hastalarda, 10 senelik yaşam ömrü %100'e yaklaşmaktadır, ancak rezeksiyon kapsamı %40'a ulaştığında yaşam ömrü rezidü tümör miktarının artmasıyla orantılı azalmaktadır. %100 Rezeksiyona karşı %50 rezeksiyon değerinde, mortalite risk değeri de yüksek manada gerilemektedir. Tümör kalıntılarının ve hatta 10 cm³ seviyesinde hacimsel değerlere ulaşan miktarların, genel yaşam süresini negatif etkilediği düşünülmektedir. Diğer çalışmalarda, daha geniş rezeksiyonun daha yüksek sonuç verdiği belirtilmiş olmasına rağmen,

hiçbirisinde, gelişmiş haritalandırma yönteminin kullanımını gerektiren aşama olan, son birkaç santimetre küpte rezeksiyon uygulamasının katkılarına değinilmemiştir. Genel olarak, bu veriler güçlü bir şekilde maksimal DDA rezeksiyon yapılması gerekliliğini desteklemektedir.

GBM'lerde başlangıç tedavisinde cerrahi girişim önemlidir. Cerrahi, tanıyı doğrulamak ve kitle etkisine bağlı semptomları azaltmak için uygulanır. Cerrahi rezeksiyonun genişliği hastanın yaşam süresinde iyi tanımlanmış etkiye sahiptir. Lacroix ve arkadaşlarının cerrahi rezeksiyonun prognostik etkisini araştırmak için 416 GBM tanılı hastayı retrospektif olarak incelemişler. Tümör miktarının %98 ve üzeri çıkartılanlar ile daha az çıkartılanlar istatistiksel olarak analiz etmişler. 1. Grupta ortalama yaşam süresi 13 ay, 2. grupta ise ortalama yaşam süresi 8.8 ay bulunmuş (55). Agresif cerrahinin yaşam süresine etkisinin ortaya konulması üzerine , hastalara anlamlı defisit yaratmayacak şekilde cerrahi rezeksiyonun miktarının genişletilmesi önerilmektedir (91).

2.8.3. Radyoterapi

Beyin normal parankimal hücre popülasyonu statik veya yavaş bölünen hücrelerden oluştuğu için beyindeki radyasyonun etkileri gecikmiş reaksiyonlar şeklinde görülmektedir. Beyine radyasyon üç ana yolla uygulanmaktadır;

- Fraksiyone eksternal radyoterapi
- Küçük alan stereotaktik radyoterapi
- Beyne radyoaktif kaynakların interstisyel implantasyonu (Brakiterapi)

Radyoterapi glial tümörlerin tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Radyoterapi malign gliomaların tedavisinde en efektif cerrahi dışı yöntem olurken, optimal radyasyon dozu, volüm, ve fraksiyasyon planı astrositomaların tedavisinde halen tartışılmaktadır. Genelde cerrahiye adjuvan postoperatif radyoterapi şeklinde uygulanır. Postoperatif radyoterapinin amacı tümörün lokal kontrolünü artırarak, lokal nüksün azaltılmasıdır. İntrakranyal malign tümörler makroskopik olarak total çıkarılırsalar bile gerçekte radikal

eksizyonun mümkün olmadığı iyi bilinmektedir. Postoperatif radyoterapi mikroskopik rezidü tümörün temizlenmesi için gereklidir.

2.8.3.1. Düşük dereceli astrositomlarda radyoterapi

Pilositik astrositomaların çoğu cerrahi ile tam rezeke edilebilmektedirler. Bu durumda adjuvan bir tedaviye gerek kalmamaktadır. Diferansiye astrositomaların çoğu cerrahi rezeksiyonla tedavi edilir. Bu tümörlerin inkomplet rezeksiyonunda ise postoperatif radyoterapi tartışmalıdır. DDA'ların çoğunda subtotal rezeksiyon sonrası postop 5000-5400 cGy radyoterapi önerilmektedir. Cerrahi uygulanması mümkün olmayan olgularda primer radyoterapi dozu 5600-6000 cGy olmalıdır. Diferansiye astrositomlar nüks ettiğinde reoperasyon düşünülmelidir, mümkün olmuyorsa ikinci seri radyoterapi veya kemoterapi uygulanmalıdır.

2.8.3.2. Yüksek dereceli astrositomlarda radyoterapi

Anaplastik Astrositoma ve GBM tedavisi birbirine benzemektedir. Bugünkü tedavi cerrahi rezeksiyondan sonra postoperatif radyoterapi ve seçilmiş olgularda kemoterapi ilavesidir. Postoperatif radyoterapi volümü peritümöral ödemin 2-3 cm. periferinden geçmelidir. Radyoterapi dozu 1.8-2 Gy günlük fraksiyonlarla total 60-64 Gy olmalıdır. Genel durumu bozuk ve sınırlı sağkalım beklenen olgularda 10 fraksiyonda total 30 Gy uygulanabilir. Hiperfraksiyone ve akselere fraksiyone uygulamalarla sağkalımda uzama gözlenmemiştir.

2.8.3.3 Interstisiyel brakiterapi

Bu yöntem, yüksek doz radyasyonun tümörü kuşatan beyni devre dışı bırakarak hedefe gönderilmesini amaç edinmiştir. Birkaç günlük seanslar boyunca saatte 40-100 rad'lık sürekli düşük dozlarla uygulanan radyasyon; tümör dokusunun tekrar oksijen kazanmasına imkan vermekte ve tedavi esnasında daha çok hücrenin aktif kısma girmesini sağlamaktadır. 500-7500 rad (cGy) aralığındaki normal toplam doz; tümör kenarına ya da onun 5-15 mm ötesindeki noktaya gönderilir. Bu teknik; yeni teşhis konulan hastalarda 4500 rad'lık bölgesel dış radyasyon sonrası fokal artış vermek amacıyla ileride kullanılabilir ya da bu teknik nüks esnasında kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (97). Iyot 125 (125 I) implant edilmiş malign astrositomalı 95 hasta üzerindeki bir çalışmada, nüks tanısının konulmasından itibaren grade-3 tümörlerde 81 hafta, grade-4 tümörlerde ise 54 hafta ortalama yaşam süresi elde edilmiştir (98). Ancak brakiterapi verilecek olguların uygun seçilmesi gerekir, tüm olguların sadece % 20-30'u implantasyona uygun bulunmuştur (97).

Brakiterapi adayları, yoğun bakım ünitesinde kendi bakımına yardım edebilecek derecede oldukça iyi bir performans durumuna sahip olmalıdır. Tek odaklı olması gereken bu tümörlerin, en büyük çapı 5 cm'den az olmalı ve nisbeten birkaç kateterle implantasyon yapılmasına imkan vermelidir. Bu tümörlerin hiçbirisi önemli nöral ya da vasküler yapıların yakınında olmamalı ya da vital alanlarda yer almamalıdır (99). Eldeki ilk veriler, grade-3 hastalar arasında iyi bir tepki olduğunu göstermiş, ancak GBM hastalarının yaşam süresinde net bir düzelme göstermemiştir (100). GBM'li hastaların çoğunda, tedavi bölgesinin kenarında bazen de çok uzağında beliren nüksler nedeniyle brakiterapi başarısız kalmıştır (97). Bir bakıma brakiterapinin büyük avantajı, aynı zamanda onun en büyük kısıtlılığıdır; yani sadece tedavi bölgesiyle kısıtlanmış bir tedavi etkisidir. Böyle bir durumda tedavi edilen yerin hemen dışına yayılan pek çok tümör hücresi hesaba katılmamaktadır. İnterstisiyel radyasyonun etkinliğini daha çok artırmak amacıyla bu uygulamayı kemoterapi ya da interstisiyel hipertermi ile kombine ederek alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır.

2.8.4. Gamma knife (radyocerrahi)

AA'larda prognoz, cerrahi tedavi, RT ve KT'deki gelişmelere rağmen hala kötüdür. Lokal nüksü önlemek veya geciktirmek ve yaşam sürelerini artırmak için değişik stratejiler denenmiştir. Primer AA'ların tedavisi cerrahi rezeksiyonu takiben RT'dir. Ancak nüks görülen olgularda ek RT radyonekroz riski nedeni ile önerilmez. San Francisco California Üniversitesi Tıp Merkezi'nde (UCSF) nüks eden AA'lı olgular değişik RT seçenekleri ile tedavi edilmişlerdir. Bu seçenekler: geçici radyoaktif implant kullanımı, geçici radyoaktif implanta ilave hipertermi, kalıcı radyoaktif implantlar, lineer hızlandırılmış radyocerrahi (LINAC) ve gamma bıçağıdır (101).

Larson ve arkadaşları radyocerrahi sonrası iyi sonuçların elde edilmesine katkıda bulunan prognostik kriterlerin hastanın yaşının genç olması, yüksek karnofsky performans skoru (KPS) hastalar, tümör hacminin küçük olması ve tek odaklı tümörler olduğunu belirtmişlerdir. Bu kriterleri taşıyan grade-3 tümörlerin 2 yıllık yaşam oranı %61 iken grade-4 tümörlerde bu oran %34 olarak hesaplanmıştır. Bu kriterleri taşımayan grade-3 tümörlerin 2 yıllık yaşam oranı %36, grade-4 tümörlerde %12 olarak tespit edilmiştir (102). Hall radyocerrahi sonrası yaklaşık yaşam süresini grade-3 tümörlerde 11.8 ay, grade-4 tümörlerde ise 7.5 ay olarak bulmuşlar. Shrieve (143) ise GBM'de radyocerrahi sonrası ortalama yaşam süresini 10.2 ay olarak bulmuştur (103).

2.8.5. Kemoterapi

Cerrahi rezeksiyon sonrası RT ve KT uygulanan grade-4 tümörlü hastaların ortalama yaşam süresi, cerrahi sonrası yalnız radyasyon tedavisi gören hastalardaki 9.25 ayla karşılaştırıldığında sadece 10 aydır (104). Ancak, ölçülebilir uzun süreli yaşam süresi oranının sadece BCNU grubunda olduğu görülür. BCNU kullanmayan grupta ise hemen hemen hiç uzun süre hayatta kalan hasta yoktur (97).

BCNU, serebral sirkülasyonda 1. ya da 2. geçiş sırasında hücre membranından çabucak geçen lipofilik, non-polar, düşük moleküler ağırlıklı bir maddedir. BCNU'nun klinik etkinliği, ilacın verilmesi ya da tümöre girişine ilişkin bir sorunun ötesinde tümörün ilaca karşı olan kalıtsal ilaç direnci ve tümöre komşu nöral dokunun ilacın etkilerine karşı duyarlılığı nedeniyle daha da kısıtlanır. Bu ilaca karşı yanıtı artırmak için, sistemik yükseltilmiş doz kullanımı ve otolog kemik iliği kurtarımı ya da intrakarotid infüzyon gibi teşebbüsler, çoğu kez başarısızlıkla sonuçlanmıştır ve önemli derecede toksisiteye neden olmuştur (105). BCNU'nun radyasyon sırasında tümörü küçülen ya da aynı kalan genç hastaların destekleyici tedavisinde seçilecek ilk ilaç olarak değerlendirilmesine şimdilik devam edilmektedir. BCNU'nun normal başlangıç dozu, 1-3 günde intravenöz olarak verilen 80-100 mg/m² dir. Tedavi genellikle 4.-5. haftada gözlenen düşük lökosit sayımı ve trombositopeninin giderilmesinin ardından her 8-10 haftada bir tekrarlanır. Eğer hastada kötüleşme görülürse sadece 1 seans sonrası bile BCNU durdurulmalı ve diğer bir kimyasal ajanın verilmesi düşünülmelidir.

Chang randomize çalışmasında cerrahi rezeksiyon ve RT'e BCNU'nun eklenmesinin, 40-60 yaş grubu hastalar arasında artan yaşam süresi ile birlikte olduğunu belirtmiştir (106). Yaşlı hastalarda BCNU tedavisine alternatif bir tedavinin düşünülmesine gereksinim vardır. Çünkü, yaşlı popülasyonda BCNU kullanımının faydalı olduğunu gösteren az bulgu vardır. Nüks tümörlü 50 yaş üzerindeki hastalara tekrar ameliyat ve interstisyel brakiterapi önerilmelidir. Ancak bunun için bu hastalarda lezyonun uygun büyüklük ve konumda olması gerekir (97).

Çoğu yaşlı hastada diğer alternatifler düşünülüp hastalar tarafından kabul edilmediğinde fiziki ve sosyal sınırlamalar, prokarbazin ya da Lamustine (CCNU) gibi oral ajanların kullanımını tercih edilebilir bir seçenek haline getirmektedir. YDA'lı olguların kemoterapötik ajanlara olan cevabındaki direnç ve ilaçlara bağlı gelişen komplikasyonlar tedaviyi sınırlandıran en önemli faktörlerdir. Bu yüzden birçok merkezde farklı kemoterapötik ajanlar ile YDA'lı olguların yaşam süreleri uzatılmaya çalışılmaktadır (97).

2.8.5.1. Temozolamid

Temozolomid (TMZ), özellikle malign glioma karşı 1980'lerin sonundan beri etkili bir tedavi olarak geliştirilmeye çalışılmaktadır. Temozolomid, imidazotetrazin sınıfına mensup oral olarak uygulanan alkilleyici bir ajandır. Süratle ve tam olarak absorbe olur. Vücut pH'ında spontan olarak aktif metabolit 5-(3-metiltriazin-1-yl)-imidazole-4-karboksamid'e hidrolize olur. Ayrıca % 20 ile 40 arasında bir konsantrasyonla kan beyin bariyerinden geçer (107-108). Rekürren hastalığın tedavisinde tek ajan olarak 5 gün boyunca 150-200 mg/m²/gün kullanılması kararlaştırılmıştır (107-109). Yeni teşhis edilen GBM'de ise radyoterapi ile birlikte (hafta sonları dahil) en fazla 45 gün 75 mg/m² olarak uygulanır (110-111). DNA onarıcı protein MGMT'ye (O6-metilguanin-DNA-metiltransferaz) normal dokularda her zaman rastlanılır. Bu enzim, genom bütünlüğünün idamesinde çok önemli bir yere sahiptir (112-113).

MGMT geni, kromozom 10q26'da lokalizedir ve guanin'in O6 pozisyonundaki alkil gruplarını kaldıran DNA onarıcı proteini şifreler. DNA restorasyonu, hücre içinde yeniden sentezlenmesi gereken MGMT'yi tüketir. Tümörde aşırı MGMT ekspresyonu, alkilleyici ajanla yapılan tedaviye gösterilen dirençle ilişkilendirilmiştir (113-114). Guanin'in O6 pozisyonunun TMZ ile indüklenen metilasyonu, sitotoksik yanıtı tetikleyen biyolojik açıdan önemli etkilerden birine neden olur. Bu durum, düzelmediği takdirde hücre ölümüne kadar gidebilir (115). MGMT geninin promoter metilasyonla inaktivasyonu, DNA onarıcı etkinliği azaltır. Bu olgu, alkile edici ajanlar kullanılarak tedavi edilen GBM'li hastalarda daha uzun toplam yaşam süresiyle ilişkilendirilmiştir (116-117).

İlk Faz I çalışma sonuçları; TMZ'nin % 100 oral biyoyararlılığa, iyi bir tolere edilebilirliğe ve uygun bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir (118). TMZ'nin 49 güne kadar sürekli uygulanması, Faz I çalışma ile değerlendirilmiştir (110-111-112). Bu çalışmada myelosupresyon ve özellikle trombositopeni, doz sınırlayıcı bulunmuştur. Radyoterapi sırasında TMZ'nin her gün sürekli olarak uygulanması, bir Faz II ve bir randomize Faz III çalışma ile araştırılmıştır (111-112-119). Genel olarak ilaca tolerans

mükemmel bulunmuş, ancak TMZ+radıyoterapi alan hastaların % 9'unda hafif yorgunluk rapor edilmiştir. Bu oran, sadece radyoterapi gören hastalarda % 6'dır (111-119).

Sürekli düşük doz TMZ tedavisi gören hastaların sadece küçük bir bölümünde antiemetik profilaksiye ihtiyaç duyulmuştur. Bununla birlikte hastalarda ciddi lenfopeni nedeniyle fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiş ve muhtemelen eşzamanlı kortikosteroid tedavisi bu durumu daha da kötüleştirmiştir. Stupp ve arkadaşlarının raporları ve son zamanlarda yayınlanmış randomize Avrupa-Kanada ortak araştırması, GBM'in tedavi algoritmasını esaslı bir biçimde değiştirmiştir (111-120). Bu çalışmalar, GBM'li hastaların tedavisinde bariz bir biçimde TMZ'in önemine işaret etmektedir. Buna göre TMZ alan hastaların ortalama yaşam süreleri ile 2 yıllık sağ kalım oranları, TMZ almayan hastalardaki süre ve oranlardan daha iyidir (Ortalama yaşam beklentisi 12 aya karşı 14,6 ay; 2 yıllık sağ kalım oranı % 10'a karşı % 27). Sonuç olarak radyoterapi ile birlikte uygulanan TMZ, yeni teşhis konulan GBM'li hastalar için yeni bir tedavi standardı olmuştur.

2.9. PROGNOZ

Düşük gradeli gliomlar tanı sonrasında malign gliomalara göre çok daha iyi total ve progresyonsuz sağ kalım oranlarına ve kaliteyle sürdürülebilecek yaşam sürelerine sahiptirler (93-121-122-123-124-125-126). Bununla beraber bu tümörlerin benign olmadığı, progresyon göstereceği ve hastaların çoğunun bu sebepten hayatını kaybedeceği unutulmamalıdır (93-126-127-128-129). PA'nın bugün için de en iyi prognozlu çocukluk çağı beyin tümörü olduğu söylenebilir. Pilositik astrositomlarda kitle total çıkarılırsa, 5 yıllık yaşam %100'e kadar ulaşır (130). Amerika Birleşik Devletleri Beyin Tümörü Kayıt Merkezi (CBTRUS) raporuna göre PA'lar için 5 yıllık sağkalım hızı %92 olarak bildirilmiştir (131). PA Tüm grup için %80 oranında 20 yıllık bir yaşam oranı beklenebilir (132).

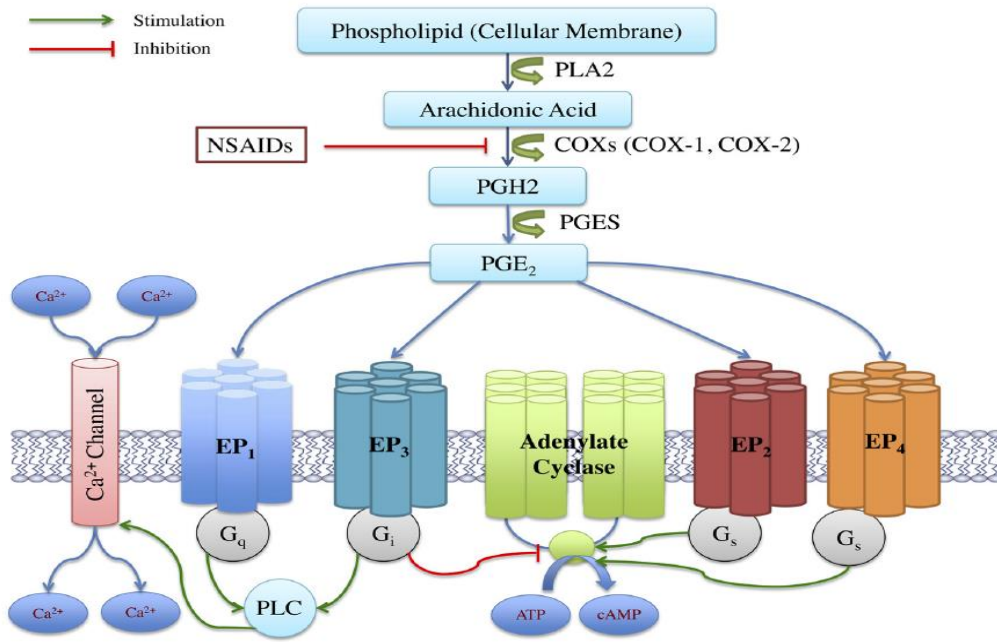
Malign serebellar astrositomlar, yüksek dereceli astrositom gibi davranır ve bunu kötü prognozludur. Ortalama yaşam süresi 14 aydır ve % 50'si yayılır. DDA hastaları için ortalama genel yaşam süresi yaklaşık 6.5 ile 8 yıl arasındadır (133-134). DDA teşhisi konulan hastalar için yayınlanmış yaşam tahminleri 3 ile 20 yıldan fazla bir süreye kadar değişiklik göstermektedir . Genel olarak, sırasıyla yaklaşık %70 ve %50'sinde 5 ile 10 yıllık yaşam oranları bildirilmiştir (135-136). Smith ve arkadaşları yaş, Karnofsky Performans Skoru, tümör yerleşimi ve alt tümör tipi belirlendikten sonra, rezeksiyonun kapsamı genel yaşam oranının önemli bir belirteci olduğunu ve ilerlemesiz yaşam oranını tahmin etmeye yönelik bir eğilim sergilediğini göstermiştir (94). Rezeksiyon analizinin bu volumetrik kapsamı, %90'a eşit veya %90'dan fazla rezeksiyon geçirmiş hastalar %92 oranında 8 yıllık genel yaşam oranı ve %43 oranında ilerlemesiz yaşam oranına sahipken, %90'dan az oranda rezeksiyon geçirmiş hastalar %60 oranında 8 yıllık genel yaşam oranı ve %21 oranında ilerlemesiz yaşam oranına sahip olduklarını ortaya çıkarmıştır. DDA' larda tümör histopatolojisi gemistositik olanların prognozu, fibriler ve protoplazmik astrositomlara oranla daha kötüdür. Gemistositik astrositomların % 80' inde erken nüks ve derece yükselmesi görülmektedir . Ayrıca başvuru şikayeti epileptik nöbet olanların prognozunun daha iyi olduğu belirtilmektedir. Bu da kortikal yerleşim gösterdiklerinden ve total rezeksiyon imkanının daha uygun olmasından kaynaklanmaktadır.

Yüksek dereceli astrositomlarda prognoz oldukça kötüdür. Hasta yaşı, tümör derecesi, lokalizasyonu, boyutu, semptomların süresi, Karnofsky Performans Skoru, cerrahi rezeksiyon boyutu, postoperatif rezidüe tümör boyutu ile postoperatif uygulanan radyoterapi ve kemoterapi prognozu etkileyen faktörlerdir. Optimal tedaviyle bile, ortalama yaşama süresi glioblastomlu hastalar için yalnızca 2 yıldan daha az ve anaplastik gliomlu hastalar için 2 ile 5 yıldır. Primer GBM'li hastaların prognozu sekonder GBM' lilere oranla daha kötüdür (104-137-138). Malign transformasyon riskini ve total sağ kalımı tahmin etmede bazı faktörler vardır. Bunlar arasında 40 yaşından büyük olması, nörolojik defisit varlığı, astrositoma histolojisi, tümörün orta hattın karşı serebral hemisfere uzanması ve tümör çapının 6 cm'den büyük olması sayılabilir. Tüm bunlar kötü prognostik faktörlerdir (93-129-139-140). İyi prognostik faktörler arasında ise tanı anında 40 yaşından küçük olmak, kontrast tutmayan

tümöre sahip olmak, cerrahi sonrası minimal rezidü tümör olması, ve KPS (Karnovski performans skoru)'nin 70'in üzerinde olması sayılabilir (87-93-128-141-142-143-144).

2.10. EIKOSANOID KASKADI VE PROSTOGLANDINLER

Araşidonik asit membran fosfolipitleri ailesinden Fosfolipaz A2 enzimi ile üretilen ω -6 poliunsaturated yağ asididir. (PUFA) Araşidonik asit yirmi karbonlu uzun zincirli doymamış bir yağ asidi olup, vücudumuza hayvansal besinlerle alınabilmekte ya da soya, ayçiçek, mısır, kanola gibi yağlarındaki doymamış yağ asitlerinin büyük bir kısmını oluşturan 18 karbonlu linoleik asitten (LA) vücudumuzda sentezlenebilmektedir. Araşidonik asit (5.8.11.14-cis-eikosatetraenoik asit), dört çift bağ içeren ω -6 dizisinden olan eikosanoik asittir ve fosfolipit metabolizmasının önemli bir komponentlerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Araşidonik asit hücre membranında bulunup fosfolipid sentezinin %5-15'inden sorumludur (145). Araşidonik asitten eicosanoid ailesi adında biyolojik olarak aktif lipid bileşikleri üretilir. Eicosanoid üretiminde 2 ana enzim yolağı mevcuttur. Siklooksijenaz yolağı (COX-1, COX-2 ve COX-3) ve Lipooksijenaz yolağı (5-LO, 12-LO ve 15-LO) (18-19-20-21-22).



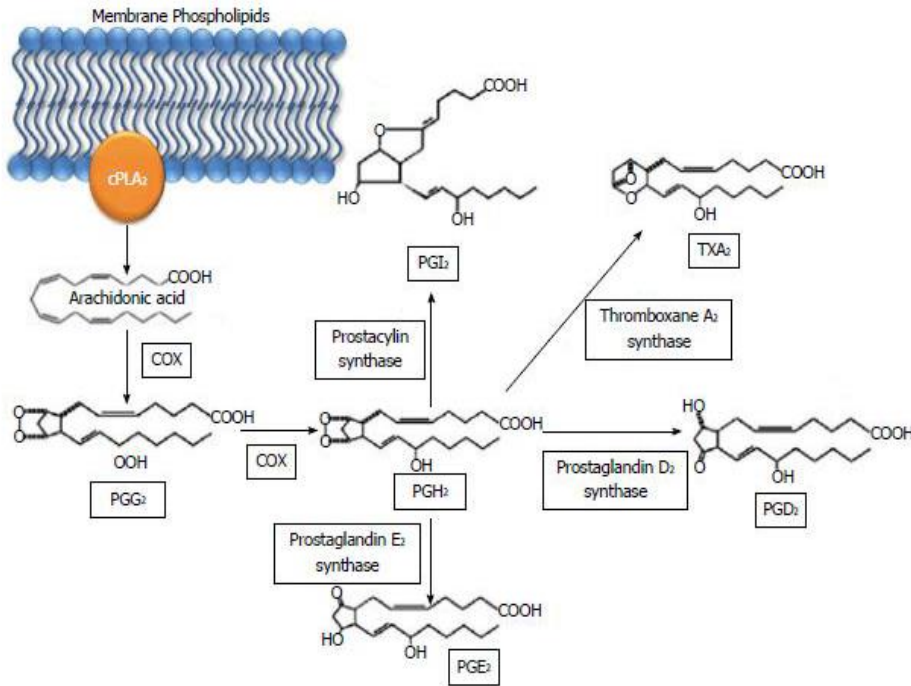
Şekil-7; Araşidonik Asitten PGE₂ sentezi ve sinyal yolları (146).

Bu lipid bileşiklerin çeşitli fizyolojik ve patolojik yolları modüle ettiği saptanmıştır (18-19). Hücrenin normal yaşamsal döngüsünde, hücre proliferasyonunda, hücre adhezyon ve motilitesinde, angiogenez regülasyonunda, vasküler permeabilitede, inflamasyonda, tümör büyümesi, invazyonu, hücre göçü ve metastazında, beyin ödemi oluşumunda çeşitli eikosanoitler gösterilmiştir. Merkezi sinir sistemindeki, hem normal ve hem de tümöral glial hücreler tarafından üretilen eikosanoitlerin de tümör gelişimi ve ilerlemesinde etkileri saptanmıştır (18-19-23-24-25-26-27-28-29-30-31). Geçtiğimiz yıllarda yapılan çeşitli araştırmalarda glial tümör hücrelerinin eikosanoitlerin üretim enzimlerini normal beyin dokusuna göre aberran overeksprese ettikleri saptanmıştır (32-33).

COX enzimlerinin 3 izoformu tanımlanmış olup COX-1 temel formu, COX-2 indüklenebilir formu, COX-3 ise COX-1'in varyantı olarak tanımlanmıştır. COX-3'ün mRNA'sının serebral kortekte bolca bulunmasına rağmen enzimatik aktivitesi henüz saptanmamıştır. Astrositik gliomalarda COX-1'in dominant olarak makrofaj/mikroglial hücrelerde overeksprese edildiği, COX-2'nin ise tümör hücrelerinde dominant overeksprese

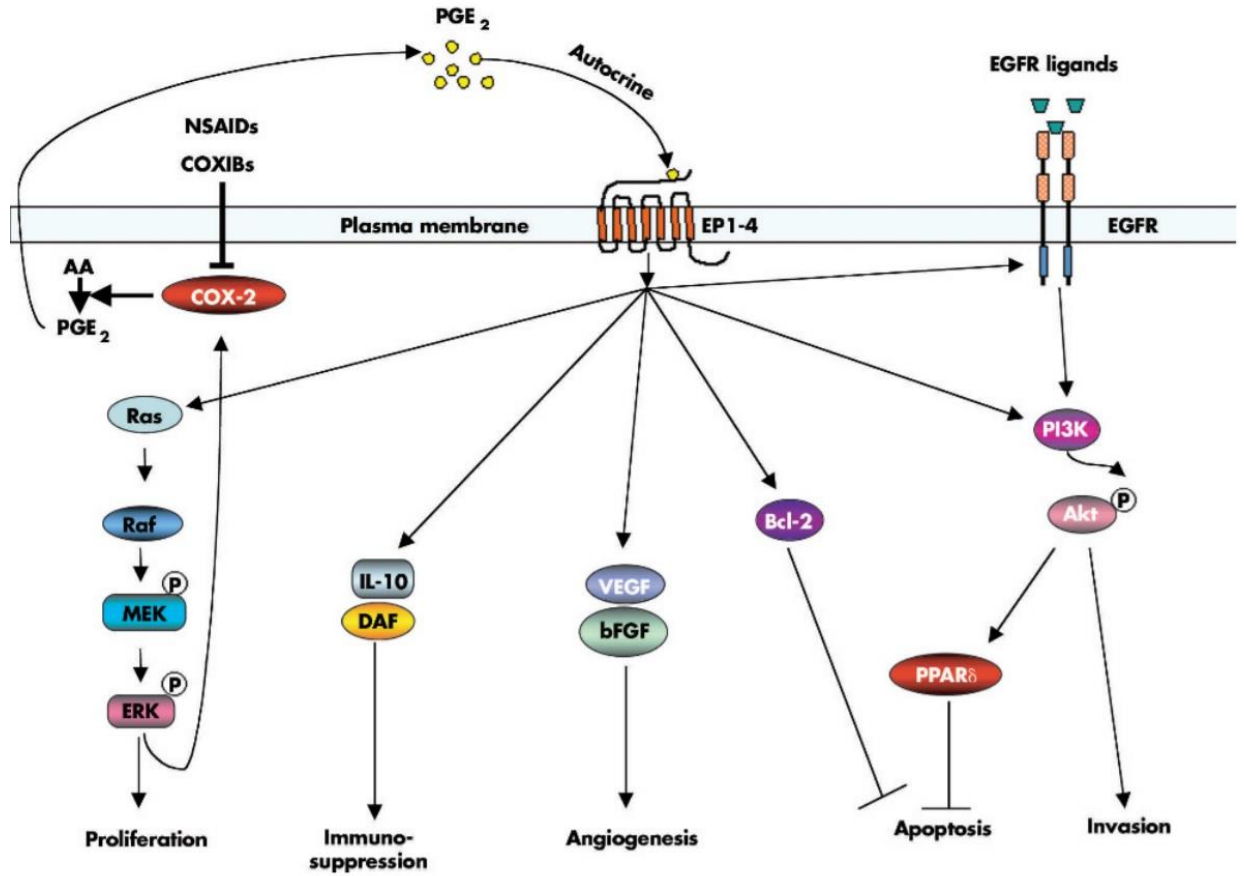
edildiği saptanmıştır (147-148-149). Bu COX-2 overekspresyonunun tümörün patolojik gradesi ile korele olduğu bulunmuştur (150). Düşük COX-1 labeling score olan hastalarda hem sağkalımın hem de tümör progresyon süresinin uzun olduğu bulunmuştur (147). Öte yandan cerrahi operasyon sonrası eicosanoid konsantrasyonlarının düştüğü, cerrahi sonrası konsantrasyon düşüşünün %80'inin ilk 7 gün içerisinde olduğu çeşitli çalışmalar ile raporlanmıştır (151-152-153).

Araşidonik asitten COX-1 ve COX-2 enzimleri sayesinde PGH₂ oluşur. COX enzimleri PGH₂ üretiminde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur (154). COX-2 enzimi hem normal beyin dokusunda hem de tümöral dokuda indüklenabilen enzim formudur (155). PGH₂'den membran associated perinuclear prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) (izomeraz), mPGES-2 ve Cytosolic prostaglandin E synthase (cPGES) enzimleri ile PGE₂ oluşur (156-157). mPGES-1 overekspresyonu pek çok kanser dokusunda raporlanmış olmakla beraber tümörögenesizde prostanooidlerin önemli bir fonksiyonu olarak gösterilmiştir (158-159).



Şekil-8; Araşidonik Asitin COX yolu. (160).

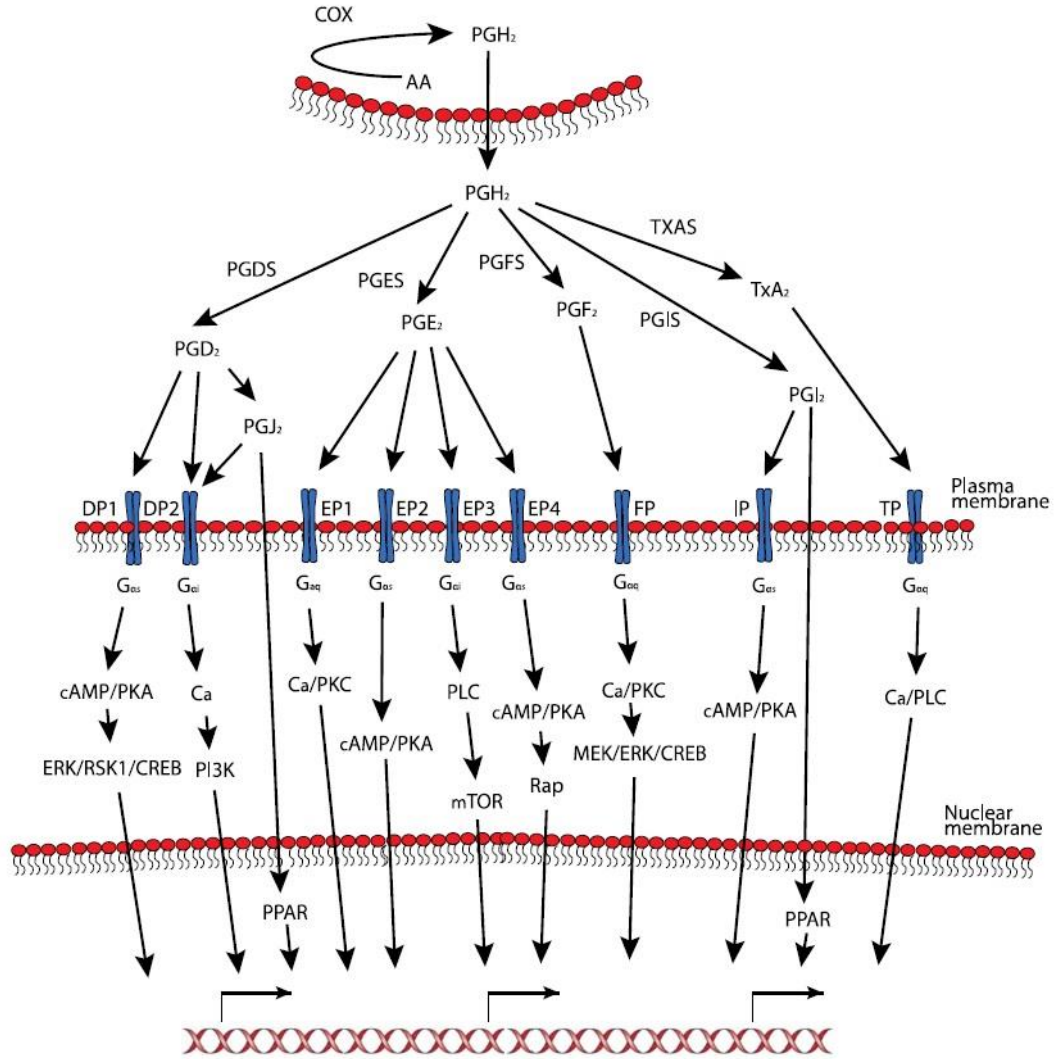
PGE-2 epidermal büyüme faktörlerini uyararak ve hücre çoğalmasını sağlayarak tümör gelişimi hızlandırmaktadır (161).



Şekil-9; PGE2 üzerinden proliferasyon, immunosüpresyon, anjiogenez, apoptoz ve invazyonun etki mekanizmaları (162).

Tümör hücrelerin sekrete ettiği PGE2 ile makrofaj aktivitesini bozarak T lenfosit ve Natural killer hücrelerinin aktivitesini süprese ettiği saptanmıştır (163-164-165). Glioblastoma hücrelerinin PGE2 sekresyonu ile CD11c+ dendritik hücreleri stimüle ederek

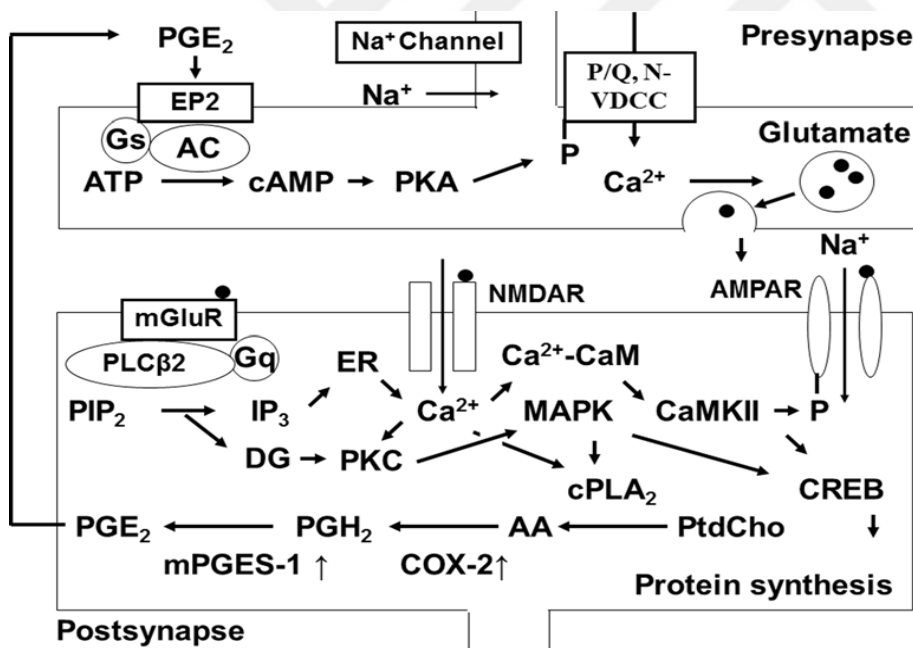
CD4 T-regülatuar hücreleri indüklediği bilinmektedir. Böylece tümör hücreleri immun sistem yanıtında kaçınmaktadır (166).



Şekil-10; Prostaglandin ve reseptörlerinin genom üzerinde etkilediği yollar (167).

2.10.1. PGE2'ye bağlı presinaptik plastisite

Biyokimyasal olarak sinaptik sinyal iletiminde Kalsiyum hem önemlidir, hem de iyi tanımlanmıştır. Sinaptik aktivite sonrası nörotransmitter salınımında ekstraselüler kalsiyum hem ligand bağımlı hem de voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanır. Sinaptik plastisitede rol oynayan en önemli reseptör NMDA reseptörleri ve kalsiyum geçirgen AMPA reseptörleridir. Hücre içi kalsiyum arttığında calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) ve mitogen-activated protein kinases (MAPK) enzimleri aktive olur (168-169). Postsinaptic COX-2 enzimi indüklenmesi sonrası PGE2 düzeyi artarak presinaptik membranda EP2 reseptörüne bağlanır. Tetiklenen adenilat siklaz enzim yolağı ile presinaptik membranda voltaj bağımlı kalsiyum kanalları fosforile edilerek inaktive olur. Böylece sinaptik sinir iletimi düzenlenir ve nöronal plastisite oluşur (149).



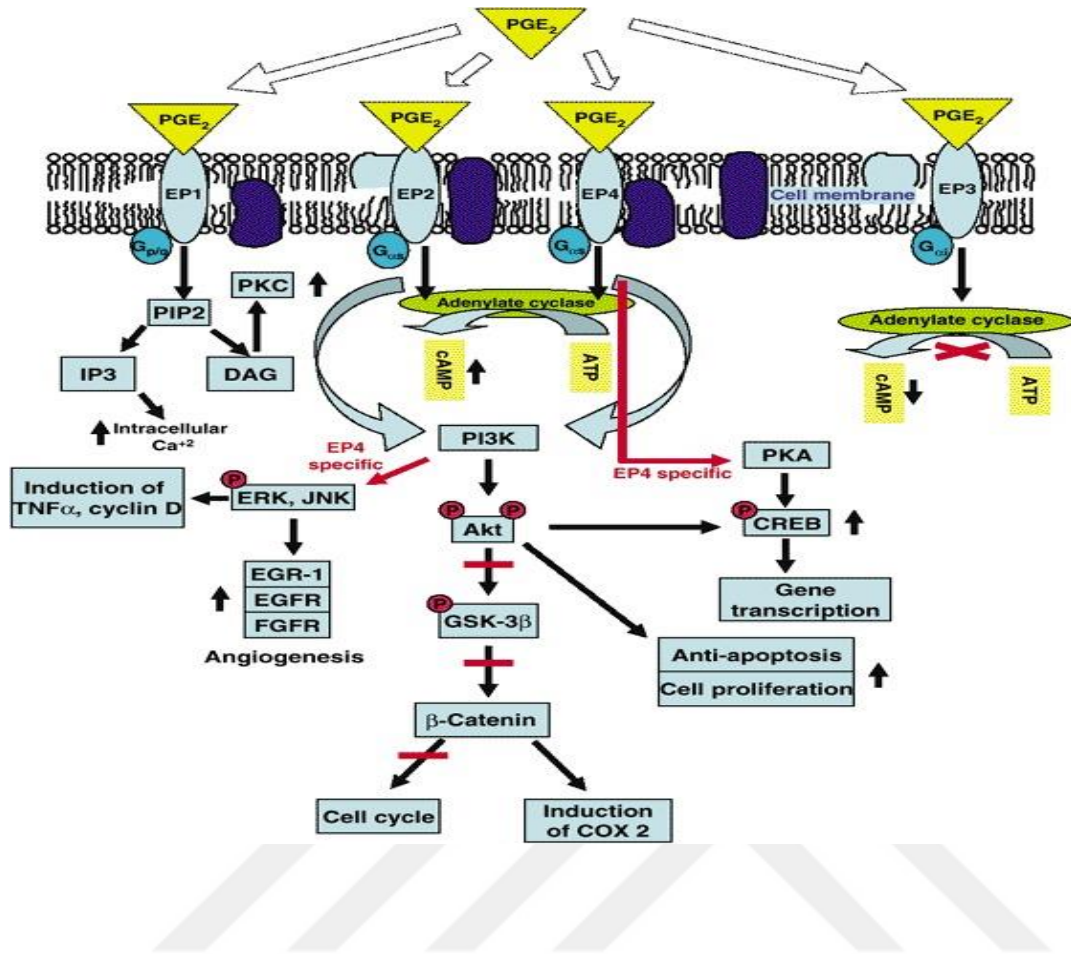
Şekil-11; PGE2'ye bağlı presinaptik plastisite şematik çizimi (149).

2.10.2 EP Reseptörleri

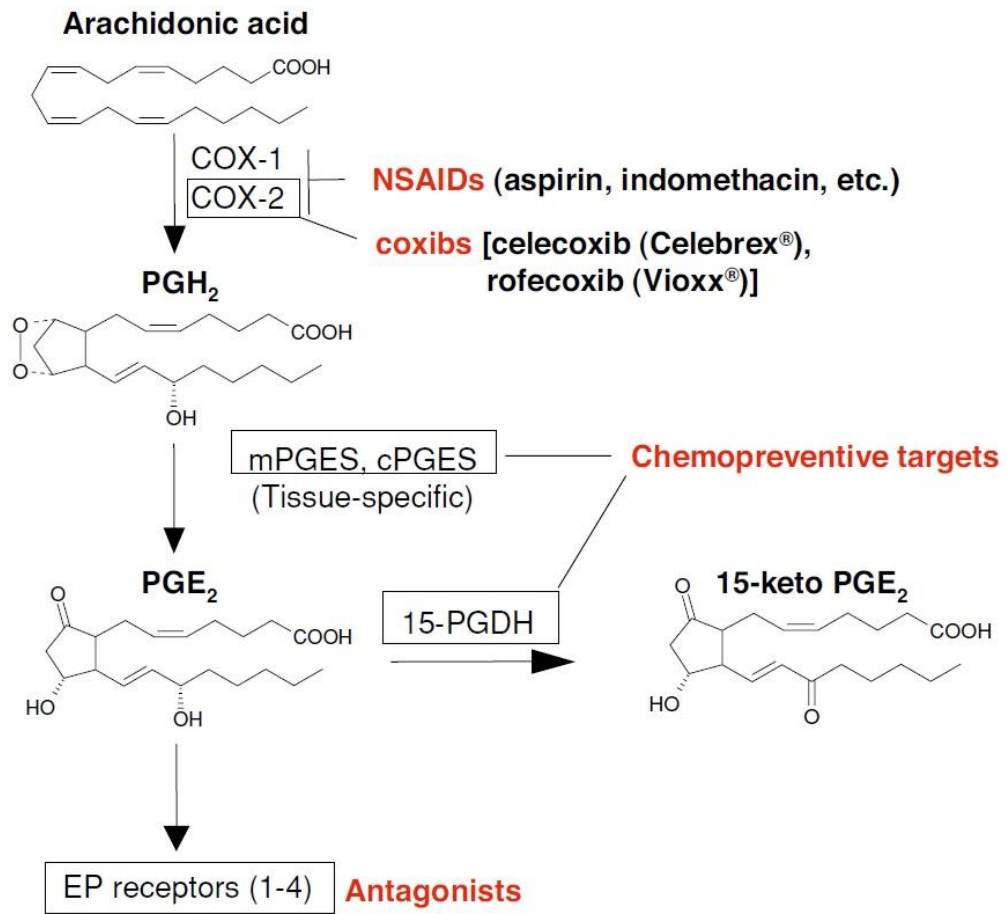
PGE2 fizyolojik etkilerini G-protein bağı EP1, EP2, EP3, EP4 reseptörleri ile göstermektedir. PGE2 EP reseptör sinyalleri ile hücrel proliferasyonu, anjiogenezin tetiklenmesini, apoptoz inhibisyonunu, invazyon stimülasyonunu ve immün cevabın baskılanmasını tetikler (170-171). EP-1 Gq aracılığı ile Fosfolipaz C'yi (PLC) stimüle eder. PLC Fosfaditil inositol difosfatı (PIP2) parçalayarak inositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) oluşturur. IP3 endoplasmik retikulümdaki kendi reseptörüne bağlanarak Kalsiyum salınmasını tetikler ve intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artar. DAG ise kalsiyum bağımlı protein kinazı (PKCs) aktive eder.

EP-2 ve EP-4 Gs aracılığı ile adenilat siklazı stimüle eder. Böylece intraselüler cAMP düzeyi artar. EP-3 ise Gi aracılığı ile adenilat siklazı inhibe ederek intraselüler cAMP düzeyini azaltır. EP-1 ve EP-3 reseptörlerinin etkileri nörotoksik iken EP-2 ve EP-4 reseptörlerinin etkileri nötoprotectiv'dir.

Matsuo ve arkadaşları 2004 yılında yapılan çalışmasında EP-1 reseptör antagonistlerinin in vitro olarak glioma hücre kültürlerinde büyümeyi inhibe ettiği, in vivo olarak da tümör büyümesini yavaşlattığı saptanmıştır (172).



Şekil-12; EP reseptörleri şematik çizimi (173).



Şekil-13; PGE₂ üretimi ve EP reseptörleri üzerinden potansiyel kemopreventiv hedefler (174).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Klinimizde Ağustos 2015 ve Aralık 2016 arasında radyoloji ön raporu Astrositik Tümör olan ve gönüllülük esasına dayanarak çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Operasyon sonrası patolojik tanısı astrositik dışı tümör gelen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 18 yaşın altında olan hastalar
- Çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyen hastalar
- Nüks tümör olan hastalar
- Operasyon öncesi Kemoterapi ve/veya Radyoterapi görmüş olan hastalar
- Karnovski performans skoru operasyona engel olacak kadar düşük olan hastalar
- Gebe, lohusa olan hastalar

Hastaların yaş, cinsiyet, semptom süresi, preoperatif muayene bulguları, tümör lokalizasyonları, patolojik sonuçları kayıt altına alındı.

3.2. Tümör Hacminin hesaplanması

Hastaların radyolojik görüntülemeleri hastanemiz Radyoloji bölümünde bulunan Philips Brilante 230 1,5 Tesla MR cihazı (Philips Medical Systems, The Best, Netherlands) ile gerçekleştirildi. Bütün hastalara Preoperatif Kontrastlı Kranial MRG çekildi.

T1 sekansına ait ölçümler şu şekildedir. TR/TE: 534/8,0 Kesit kalınlığı:6mm Kesit aralığı:1 mm NSA:2 FOV:AP:210 RL:214 FH:253

Kontrastlı T1 sekansına ait ölçümler şu şekildedir. TR/TE: 456/8,0 Kesit kalınlığı:6mm Kesit aralığı:1 mm NSA:2 FOV:AP:210 RL:214 FH:253

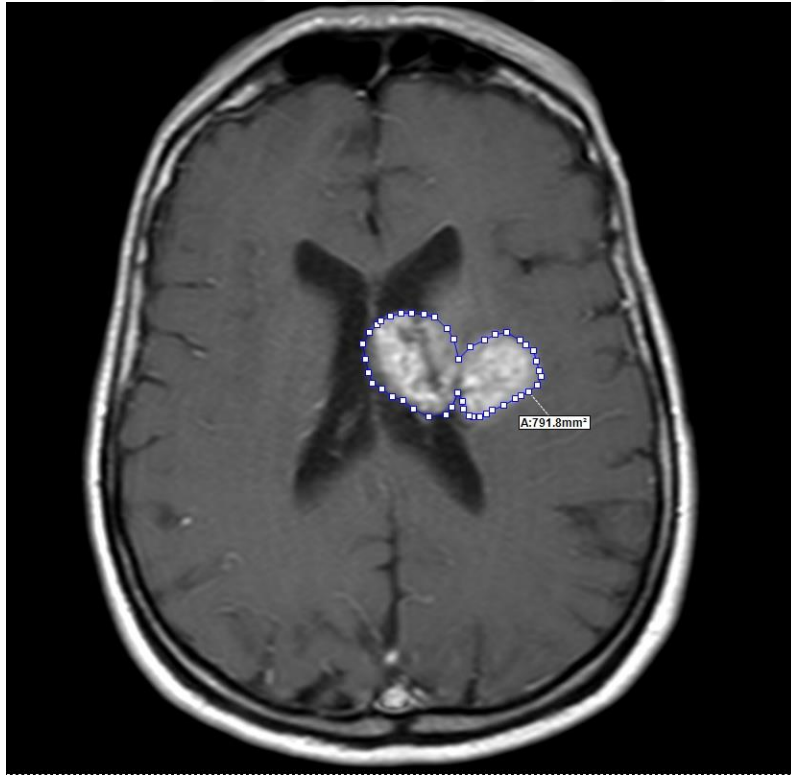
T2 sekansına ait ölçümler şu şekildedir. TR/TE: 4432/100 Kesit kalınlığı:6mm Kesit aralığı:1 mm NSA:2 FOV:AP:210 RL:214 FH:253

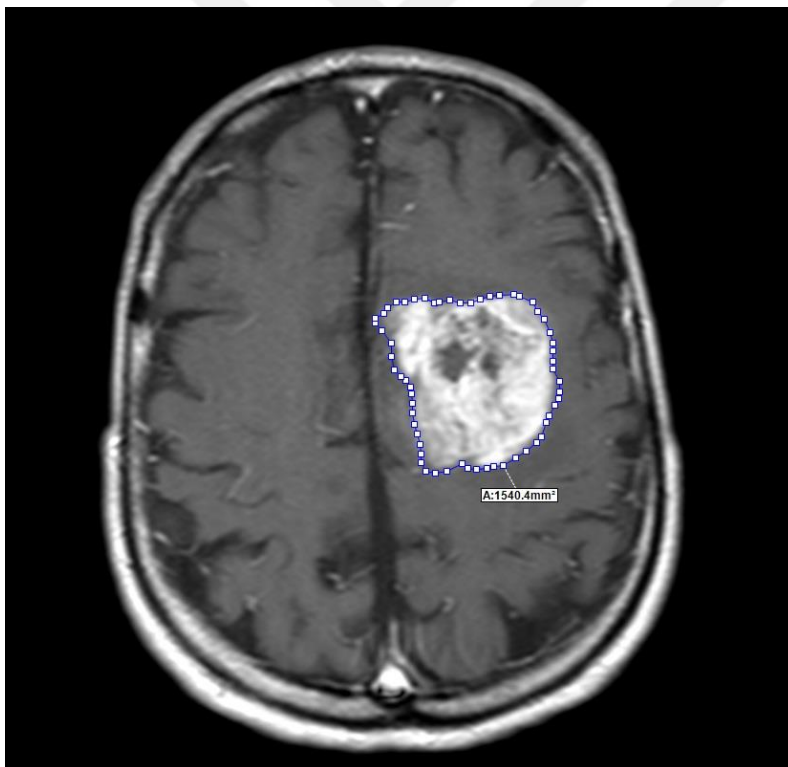
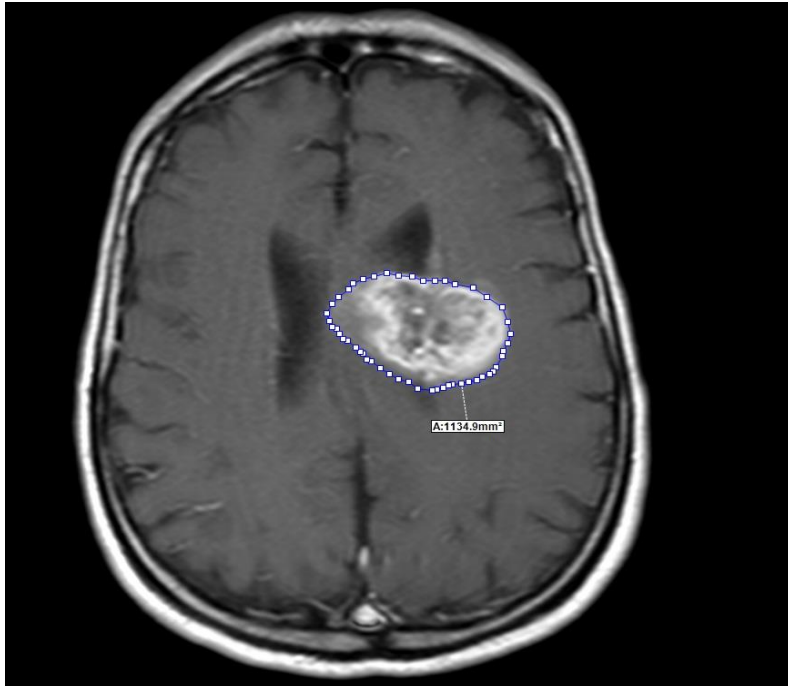
Hastalarda rezidü-operasyon sonrası değişiklik ayırımı için postoperatif ilk 24 saat içerisinde Kontrastlı Kranial MRG tekrarlandı.

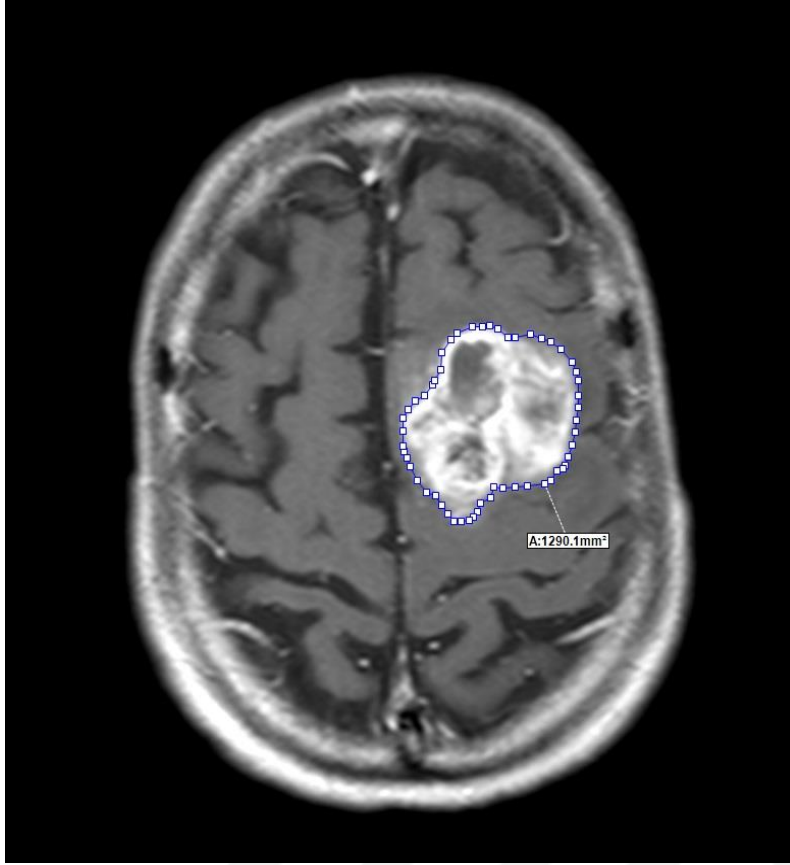
Hastaların preoperatif tümör hacimleri; Kontrastlı T1 sekansta lezyonun görülmeye başlandığı ilk kesitten itibaren her bir kesitte kontrast tutan tümör alanı milimetrekaare olarak hesaplanarak kesit sayısı kadar alan toplanıp kesit kalınlığı ile çarpıldı. Böylece şekilleri düzensiz olan tümör dokusunun 2 boyutlu kesit alanlarından 3 boyutlu tümör hacimleri milimetreküp olarak hesaplandı.

Resim-7; Hasta YA, preoperative kontrastlı T1 sekans mrg

a) Kesit no:14 b) Kesit no:15 c) Kesit no:16 d) Kesit no:17

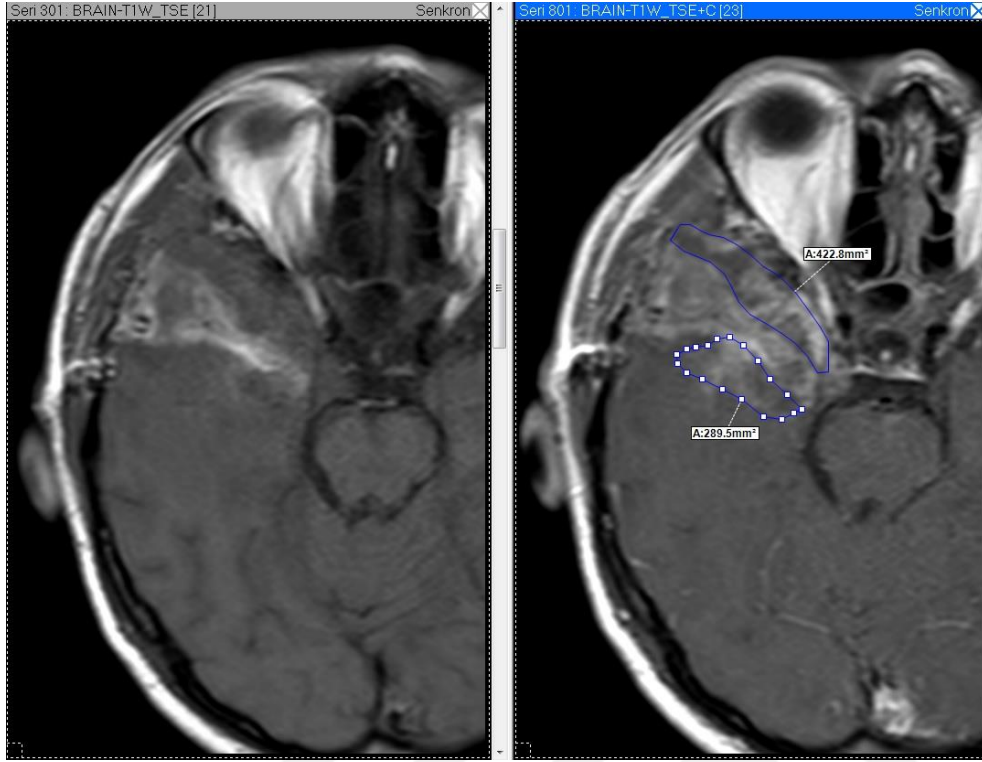




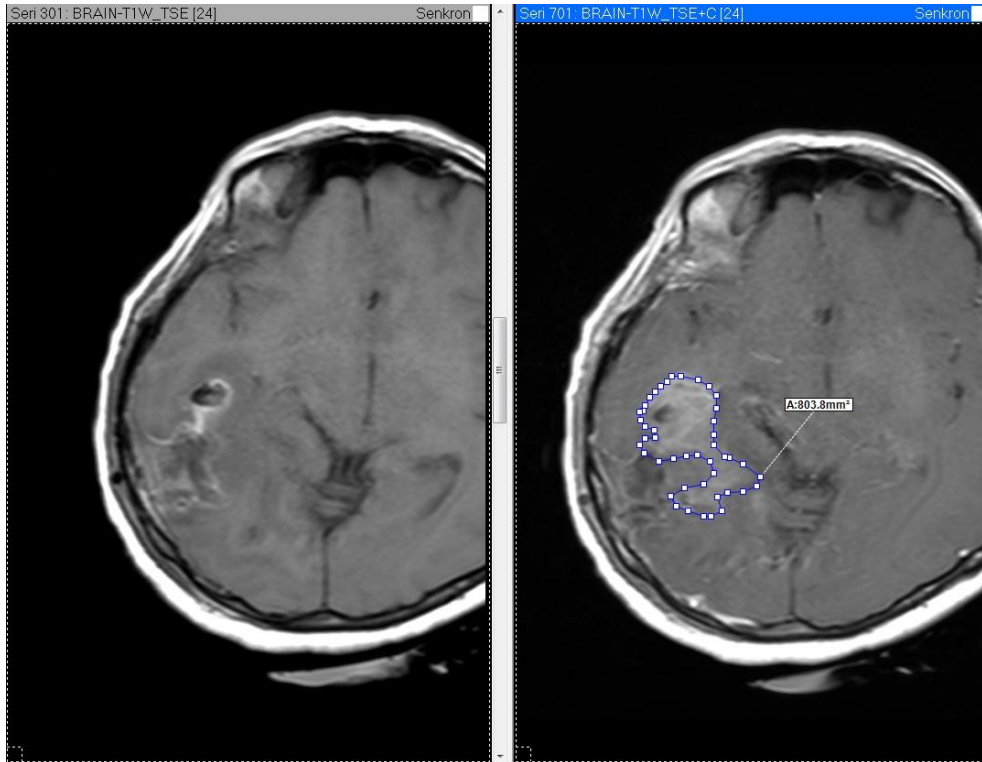


Postoperatif ilk 24 saat içerisinde çekilen Kranial MRG'de T1 ve Kontrastlı sekans T1 görüntüleri karşılaştırıldı. Ek kontrast tutan lezyon alanı rezidü tümör dokusu olarak aynı yöntem ile hesaplandı.

Resim-3; Hasta EZ, postoperative T1 sekans ve kontrastlı T1 sekans mrg, kesit no:7



Resim-8; Hasta FD, postoperative T1 sekans ve kontrastlı T1 sekans mrg, kesit no:10



Hastaların preoperatif ve postoperatif tümör hacimleri kayıt altına alındı.

3.3. Serum Prostaglandin E2 (PGE2) düzeyinin saptanması

Çalışmaya giren hastalardan kortikosteroid başlanmadan önce operasyon öncesi, operasyon sonrası postoperatif 1. gün, postoperatif 1. hafta olmak üzere toplamda 3 kan örneği alındı. Hastaların venöz kanları ortalama 10 saatlik açlık sonrası 8mL'lik vakumlu ve jel seperatörlü tüplere alındı (Vacuette, Greiner Bio-One, Avusturya). Kan örnekleri 30 dakika kadar pıhtılaşması için beklendikten sonra dakikada 3000 devir olmak üzere 10 dakika süreyle oda sıcaklığında santrifüj edildi. Elde edilen serumlar porsiyonize edilerek PGE2 düzeyleri çalışılana kadar -80 derecede saklandı.

Serum PGE2 düzeyinin ölçümü için antijen-antikor etkileşmesine dayanan yarışmalı ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışan ticari bir kit (Elabscience) kullanıldı.

İşlem prosedürü;

- 1- Tüm reaktifler, serum örnekleri ve standartlar hazırlandı.
- 2- Her bir kuyucuğa 50 µL standart veya serum örnekleri eklendi.
- 3- Her bir kuyucuğu 50 µL biotinlenmiş antikor eklendi.
- 4- 37°C' de 45 dakika inkübe edildi.
- 5- 350 µL yıkama solüsyonuyla 3 kez yıkandı.
- 6- Her bir kuyucuğu 100 µL HRP konjugat eklenerek ve 37°C' de 30 dakika inkübe edildi.
- 7- 350 µL yıkama solüsyonuyla 5 kez yıkandı.
- 8- Her bir kuyucuğu 90 µL substrat solüsyonu eklenerek 37°C' de 15 dakika inkübe edildi.
- 9- Her bir kuyucuğu 50 µL stop solüsyonu eklenerek enzimatik reaksiyon durduruldu.
- 10- 450 nm'de spektrofotometrik ölçüm yapıldı.

Spektrofotometrik ölçüm 450 nm dalga boyunda Thermo Scientific Multiskan GO model ELİSA okuyucusunda (Finlandiya) yapıldı. Standart absorbansları kullanılarak çizilen standart eğriden yararlanılarak serum örneklerinin PGE2 konsantrasyonları belirlendi. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi.

3.4. İstatistiksel metod

Tüm analizler SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak betimlendi. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare Testi (Fisher'in Kesinlik Testi/Kesinlik Testi) kullanılarak araştırıldı. Nümerik değişkenler arasının ilişkinin incelenmesinde Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. İki bağımsız ortalamanın karşılaştırılmasında Student t Testi, iki bağımsız medyanın karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. İkiden fazla bağımsız medyan Kruskal Wallis Testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi.

4. BULGULAR

Klinimizde Ağustos 2015 ve Aralık 2016 arasında opere edilen 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Operasyon sonrası 2 hastanın patoloji raporu lenfoma 4 hastanın da patoloji raporu oligodendrogliom gelmesi üzerine çalışmadan çıkarıldı. Kalan 20 hastanın yaşları, cinsiyetleri, semptom süreleri, özgeçmişi, muayene bulguları, preoperatif ve postoperatif tümör hacimleri, preoperatif ve postoperatif serum PGE2 değerleri elde edildi. Tablo-8 ve tablo-9’de özetlenmiştir.

Tablo-8; Hastaların sosyo-demografik özellikleri

HASTA NO	İSİM	YAŞ	CİNSİYET	ŞİKAYET SÜRESİ	ŞİKAYETİ	LEZYON YERİ
1	MA	72	K	2 gün	Konuşma bozukluğu	Sağ parietal
2	NS	54	K	60 gün	Baş ağrısı	Sol frontal
3	YA	62	E	60 gün	Motor defisit	Sol fronto-parietal
4	MK	75	E	1 gün	Nöbet	Sol frontal
5	SA	54	E	30 gün	Nöbet	Sol temporal
6	ÖE	35	K	90 gün	Baş ağrısı	Sağ frontal
7	GA	80	K	45 gün	Motor defisit	Sağ parietal
8	HY	50	E	60 gün	Nöbet	Sağ temporo-parietal
9	FD	50	K	4 gün	Baş ağrısı	Sağ temporo-parietal
10	EZ	44	E	60 gün	Bilinç değişikliği	Sağ temporal
11	HK	53	E	30 gün	Konuşma bozukluğu	Sol temporal
12	NV	69	E	30 gün	Bilinç değişikliği	Sağ temporal
13	FT	80	K	30 gün	Konuşma bozukluğu	Sol frontal
14	AP	71	E	90 gün	Bilinç değişikliği	Sağ temporo-parietal
15	HH	55	E	4 gün	Baş ağrısı	Sağ temporal
16	FV	53	E	1 gün	Nöbet	Sağ frontal
17	KT	62	K	7 gün	Konuşma bozukluğu	Sol parieto-okspital
18	ÇHY	35	E	20 gün	Nöbet	Sol parietal
19	AA	29	E	330 gün	Nöbet	Sol temporal
20	RŞ	61	E	45 gün	Konuşma bozukluğu	Sol parietal

Tablo-9; Hastaların tümör hacim değerleri mm3 olarak, serum PGE2 değerleri pg/ml olarak hesaplanmıştır.

HASTA NO	PREOP HACİM	POSTOP HACİM	PREOP PGE2	POSTOP 1.GÜN PGE2	POSTOP 1.HF PGE2	PATOLOJİ
1	17927,4	5001	1170	1160	782	GBM-gr-4
2	19246,2	0	903	921	578	GBM-gr-4
3	51670,2	2455,2	1710	1780	1690	GBM-gr-4
4	46734	6682,8	1380	802	760	GBM-gr-4
5	7728,6	0	2320	1110	910	GBM-gr-4
6	8048,4	0	3020	1820	1270	Low glial tm-gr-2
7	24581,4	1546,8	1210	1250	783	GBM-gr-4
8	25242,6	18916,2	1700	771	636	Low glial tm-gr-2
9	74247,6	24317,4	3480	5010	1100	GBM-gr-4
10	67051,2	41961,6	681	1850	31	GBM-gr-4
11	71086,8	9174,6	1220	1450	402	GBM-gr-4
12	108247,2	34813,2	2760	2530	1540	GBM-gr-3
13	41146,8	0	1620	886	1400	GBM-gr-4
14	13194,6	7648,2	1100	1610	815	GBM-gr-4
15	20455,8	6464,4	2370	2750	792	GBM-gr-4
16	4457,4	0	1360	1530	849	GBM-gr-4
17	43959,6	10845	1450	1890	592	GBM-gr-4
18	17717,4	1243,2	1760	1530	1080	GBM-gr-4
19	39697,2	3035,4	2320	2890	2130	GBM-gr-4
20	44036,4	9508,8	1850	1990	970	GBM-gr-4

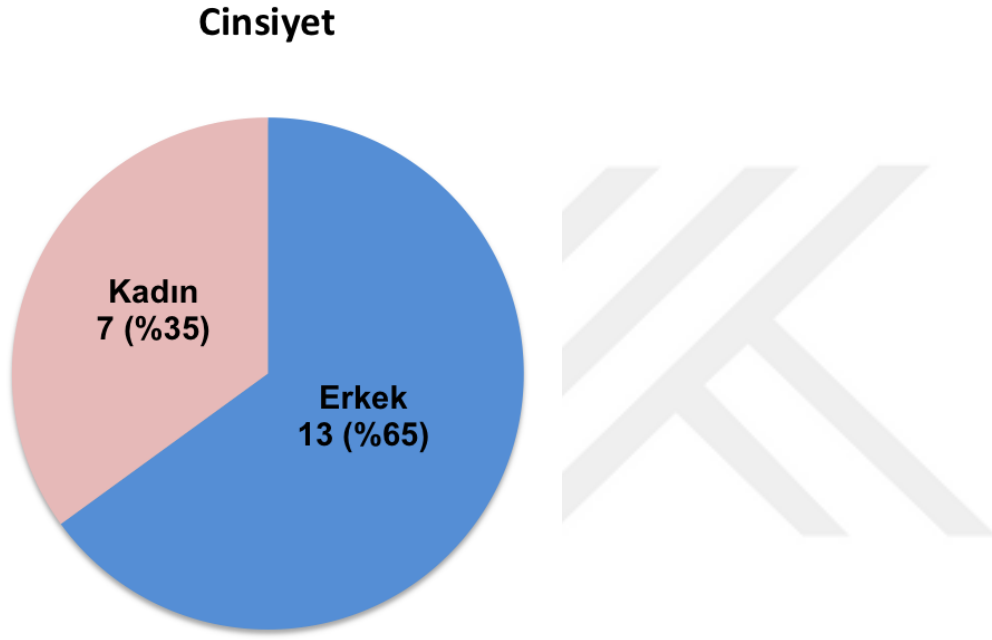
Tablo-10. Hasta ve hastalık özellikleri

Yaş (Ortalama±SS)	57.2±14.7
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	13 (%65)
Kadın	7 (%35)
Şikayet (n, %)	
Baş ağrısı	4 (%20)
Bilinç değişikliği	3 (%15)
Konuşma bozukluğu	5 (%25)
Motor defisit	2 (%10)
Nöbet	6 (%30)
Şikayet süresi (gün) (Medyan, Min-Maks)	30 (1-300)
Lezyon yeri (n, %)	
Sağ frontal	2 (%10)
Sağ parietal	2 (%10)
Sağ temporal	3 (%15)
Sağ temporo-parietal	3 (%15)
Sol frontal	3 (%15)
Sol fronto-parietal	1 (%5)
Sol parietal	2 (%10)
Sol parieto-okspital	1 (%5)
Sol temporal	3 (%15)

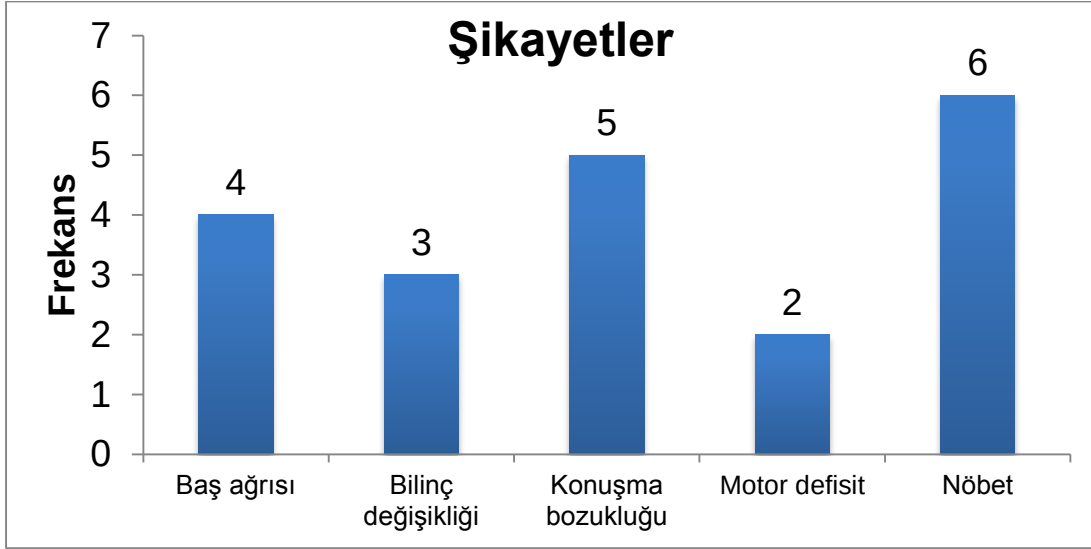
Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 57.2±14.7 olarak hesaplandı. Hastaların 13 (%65)'ü erkek ve 7 (%35)'si kadındı. Şikayetler, 4 (%20) hastada baş ağrısı, 3 (%15) hastada bilinç değişikliği, 5 (%25) hastada konuşma bozukluğu, 2 (%10) hastada motor defisit ve 6 (%30) hastada nöbeti. Şikayet süresi medyan 30 (1-300) gün olarak hesaplandı.

Lezyon yeri, 2 (%10) hastada sağ frontal, 2 (%10) hastada sağ parietal, 3 (%15) hastada sağ temporal, 3 (%15) hastada sağ tempora-parietal, 3 (%15) hasta sol frontal, 1 (%5) hastada sol fronto-parietal, 2 (%10) hastada sol parietal, 1 (%5) hastada sol parieto-okspital ve 3 (%15) hastada sol temporalıdı.

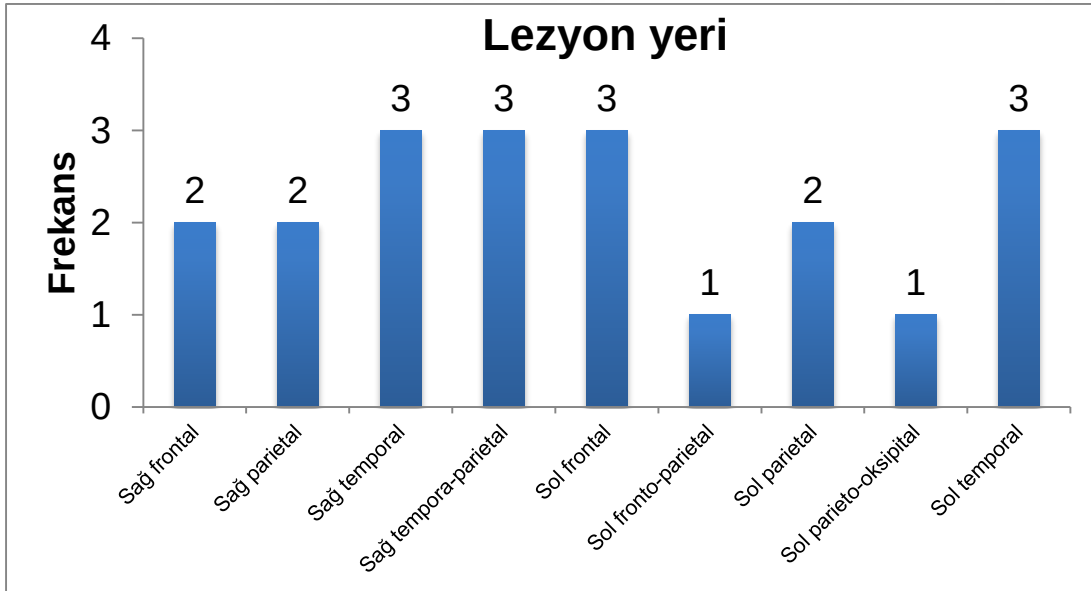
Grafik-1; Hastaların cinsiyet dağılımı



Grafik-2; Hastaların başvuru şikayetleri



Grafik-3; Lezyon yeri



Tablo-11; Preop ve postop Hacim ve PGE2 ölçümleri

	Medyan (Min-Maks)
Preop hacim (mm3)	32470 (4457-108247)
Postop hacim (mm3)	5733 (0-41962)
Delta hacim (%)	86.4 (25.1-100)
Preop PGE2 (pg/ml)	1660 (681-3480)
Postop 1.gün PGE2 (pg/ml)	1570 (771-5010)
Postop 1.hafta PGE2 (pg/ml)	832 (31-2130)
Delta PGE2 1.gün (pg/ml)	-55 ((-1530)-1210)
Delta PGE2 1.hafta (pg/ml)	665 (20-2380)

Preop hacim medyan 32470 (4457-108247) mm3, postop hacim medyan 5733 (0-41962) olarak hesaplandı. Hacim farkı medyan %86.4 (%25.1-%100) olarak bulundu. Preop PGE2 medyan 1660 (681-3480) pg/ml, postop 1.gün PGE2 medyan 1570 (771-5010) pg/ml, postop 1.hafta PGE2 medyan 832 (31-2130) pg/ml olarak hesaplandı. Postop 1.gün ve preop PGE2 farkı medyan -55 ((-1530)-1210) pg/ml, postop 1.hafta ve preop PGE2 medyan 665 (20-2380) olarak bulundu.

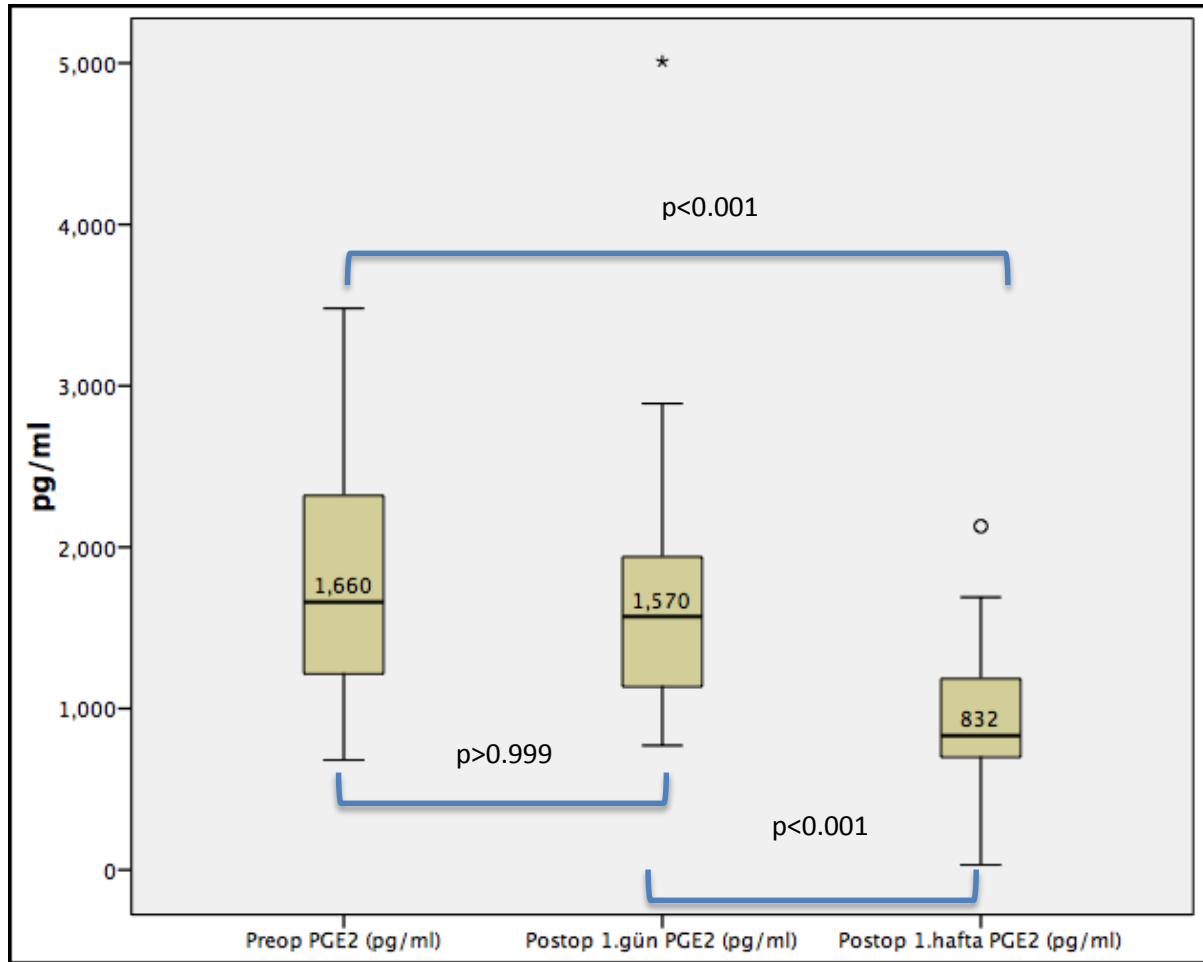
Tablo-12; Ardışık PGE2 ölçümlerinin karşılaştırılması

	Preop Medyan (Min-Maks)	Postop 1. gün Medyan (Min-Maks)	Postop1. hafta Medyan (Min-Maks)	p
PGE2	1660 (681-3480)	1570 (771-5010)	832 (31-2130)	<0.001 ^{b,c}

a: Preop-Postop 1.gün; b: Preop-Postop 1.hafta; c: Postop 1.gün-Postop 1.hafta

Preop hacim medyan 32470 (4457-108247) mm³, postop hacim medyan 5733 (0-41962) olarak hesaplandı. Hacim farkı medyan %86.4 (%25.1-%100) olarak bulundu. Ardışık PGE2 medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$). Bu farklılık postop 1.hafta PGE2 medyan değerinin preop ve postop 1.gün PGE2 medyan değerlerinden anlamlı olarak düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.

Grafik-4; PGE2 ölçümleri

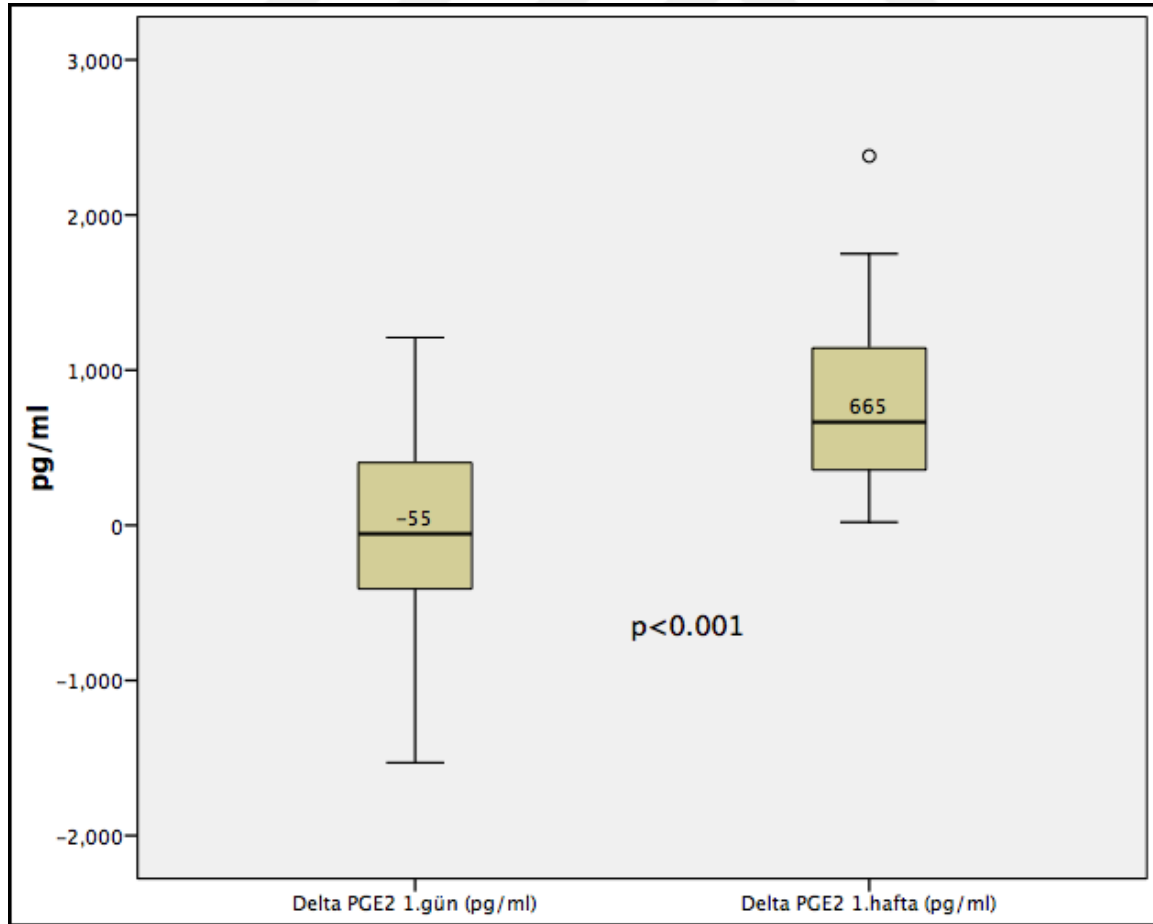


Tablo-13; Ardışık PGE2 farklarının karşılaştırılması

	Postop1. gün Medyan (Min-Maks)	Postop 1. hafta Medyan (Min-Maks)	p
Delta PGE2	-55 ((-1530)-1210)	665 (20-2380)	<0.001

Postop 1.gün ve preop PGE2 farkı medyan -55 ((-1530)-1210) pg/ml, postop 1.hafta ve preop PGE2 medyan 665 (20-2380) olarak bulundu. Ardışık PGE2 farklarının medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Grafik-5; PGE2 farkları



Tablo-14; Cinsiyet ile PGE2 ölçüm ve farkları arasındaki ilişki

	Erkek Medyan (Min-Maks)	Kadın Medyan (Min-Maks)	p
Preop PGE2 (pg/ml)	1710 (681-2760)	1450 (903-3480)	0.757
Postop 1.gün PGE2 (pg/ml)	1610 (771-2890)	1250 (886-5010)	0.699
Postop 1.hafta PGE2 (pg/ml)	849 (31-2130)	783 (578-1400)	0.817
Delta PGE2 1.gün (pg/ml)	-140 ((-1169-1210))	-18 ((-1530)-1200)	0.757
Delta PGE2 1.hafta (pg/ml)	680 (20-1578)	427 (220-2380)	>0.999

Preop PGE2, erkeklerde medyan 1710 (681-2760) pg/ml ve kadınlarda medyan 1450 (903-3480) pg/ml olarak hesaplandı. Erkek ve kadın hastaların preop PGE2 medyan değerleri arasında anlamlı fark saptanamadı ($p=0.757$). Postop 1.gün PGE2, erkeklerde medyan 1610 (771-2890) pg/ml ve kadınlarda medyan 1250 (886-5010) pg/ml olarak hesaplandı. Erkek ve kadın hastaların postop 1.gün PGE2 medyan değerleri arasında anlamlı fark saptanamadı ($p=0.699$).

Postop 1.hafta PGE2, erkeklerde medyan 849 (31-2130) pg/ml ve kadınlarda medyan 783 (578-1400) pg/ml olarak hesaplandı. Erkek ve kadın hastaların postop 1.hafta PGE2 medyan değerleri arasında anlamlı fark saptanamadı ($p=0.817$). Postop 1.gün ve preop PGE2 farkı, erkeklerde medyan -140 ((-1169-1210)) pg/ml ve kadınlarda medyan -18 ((-1530)-1200) pg/ml olarak hesaplandı. Erkek ve kadın hastaların postop 1.gün ve preop PGE2 farkı medyan değerleri arasında anlamlı fark saptanamadı ($p=0.757$).

Postop 1.hafta ve preop PGE2 farkı, erkeklerde medyan 680 (20-1578) pg/ml ve kadınlarda medyan 427 (220-2380) pg/ml olarak hesaplandı. Erkek ve kadın hastaların postop 1.hafta ve preop PGE2 farkı medyan değerleri arasında anlamlı fark saptanamadı ($p>0.999$).

Tablo-15; Yaş ve Şikayet süresi ile PGE2 ölçüm ve farkları arasındaki ilişki

	Yaş		Şikayet süresi	
	r	p	r	p
Preop PGE2 (pg/ml)	-0.317	0.173	-0.047	0.843
Postop 1.gün PGE2 (pg/ml)	-0.336	0.147	0.096	0.687
Postop 1.hafta PGE2 (pg/ml)	-0.069	0.771	0.174	0.464
Delta PGE2 1.gün (pg/ml)	0.187	0.431	-0.038	0.875
Delta PGE2 1.hafta (pg/ml)	-0.329	0.156	-0.259	0.269

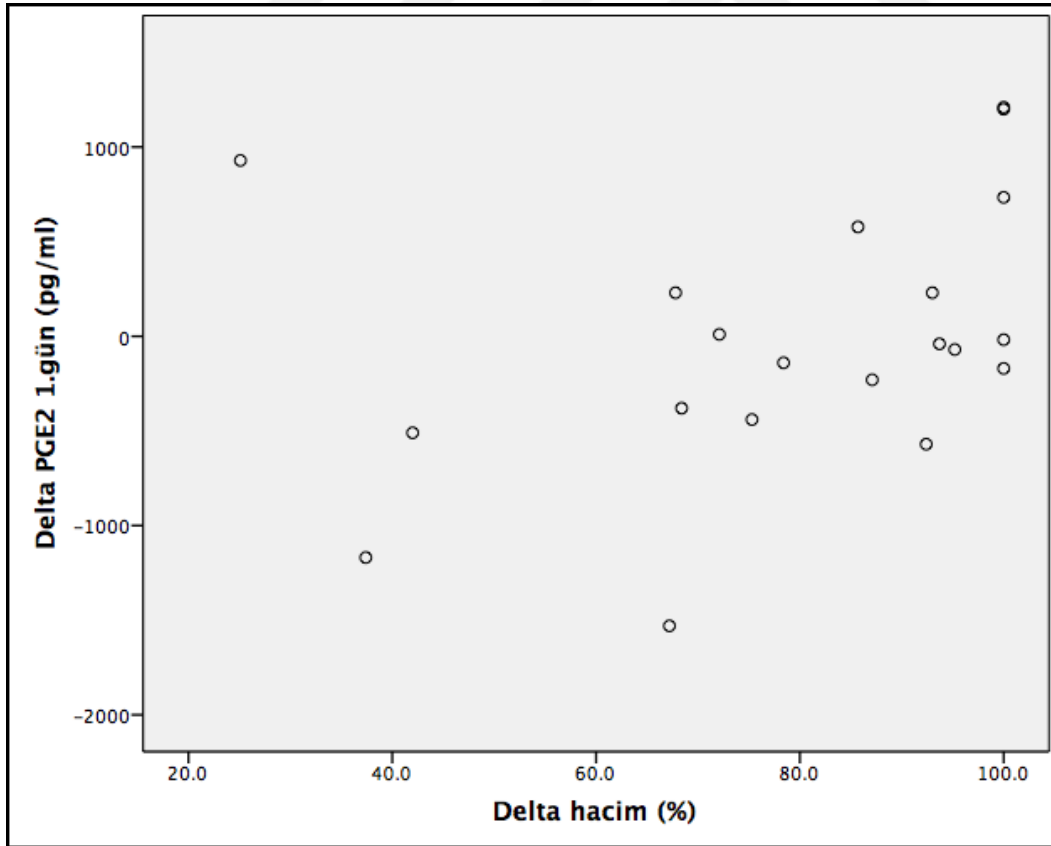
Preop PGE2 ile yaş ($r=-0.317$, $p=0.173$) ve şikayet süresi ($r=-0.047$, $p=0.843$) arasında anlamlı korelasyon saptanamadı. Postop 1.gün PGE2 ile yaş ($r=-0.336$, $p=0.147$) ve şikayet süresi ($r=0.096$, $p=0.687$) arasında anlamlı korelasyon saptanamadı. Postop 1.hafta PGE2 ile yaş ($r=-0.069$, $p=0.771$) ve şikayet süresi ($r=0.174$, $p=0.464$) arasında anlamlı korelasyon saptanamadı. Postop 1.gün ve preop PGE2 farkı ile yaş ($r=0.187$, $p=0.431$) ve şikayet süresi ($r=-0.038$, $p=0.875$) arasında anlamlı korelasyon saptanamadı. Postop 1.hafta ve preop PGE2 farkı ile yaş ($r=-0.329$, $p=0.156$) ve şikayet süresi ($r=-0.259$, $p=0.269$) arasında anlamlı korelasyon saptanamadı.

Tablo-16; Hacim ve PGE2 arasındaki ilişki

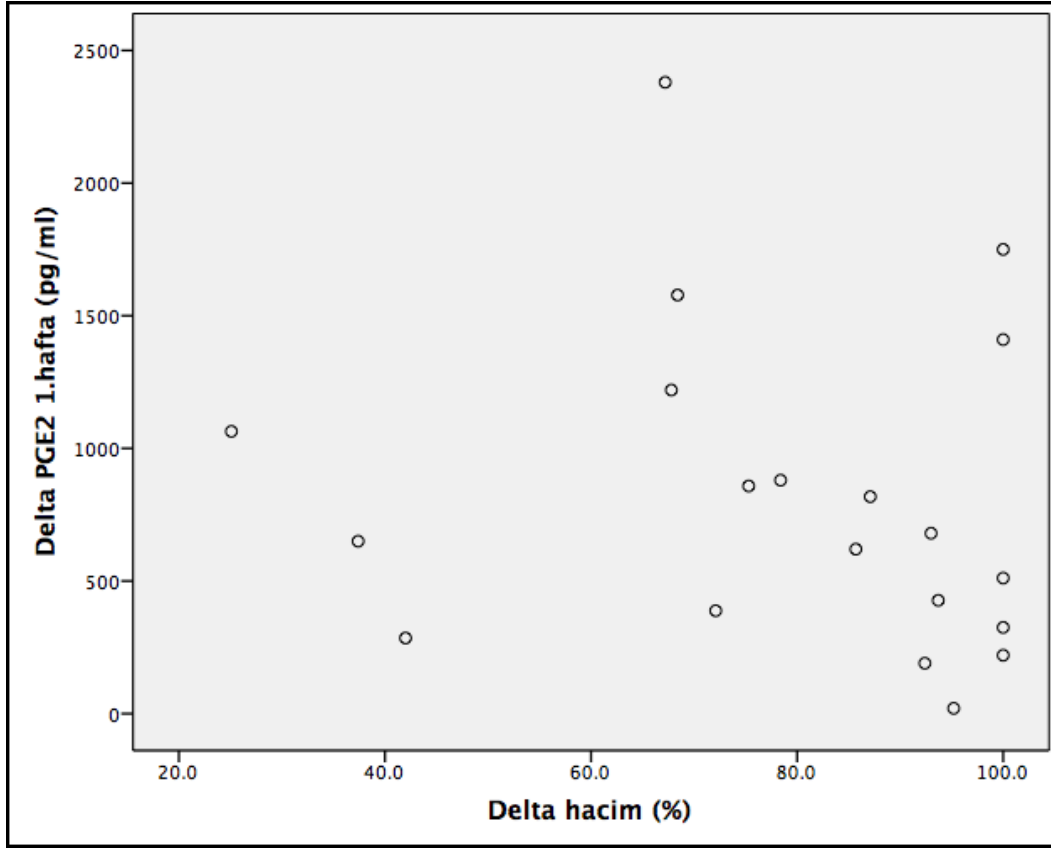
	Preop hacim		Postop hacim		Delta hacim (%)	
	r	p	r	p	r	p
Preop PGE2 (pg/ml)	0.115	0.629	0.020	0.934	0.044	0.854
Postop 1.gün PGE2 (pg/ml)	0.322	0.166	0.407	0.075	-0.311	0.181
Postop 1.hafta PGE2 (pg/ml)	-0.008	0.975	-0.274	0.242	0.298	0.201
Delta PGE2 1.gün (pg/ml)	-0.339	0.143	-0.475	0.034	0.435	0.055
Delta PGE2 1.hafta (pg/ml)	0.080	0.738	0.326	0.161	-0.273	0.245

Preop PGE2 ile preop hacim ($r=0.115$, $p=0.629$), postop hacim ($r=0.020$, $p=0.934$) ve hacim farkı ($r=0.044$, $p=0.854$) arasında anlamlı korelasyon saptanamadı. Postop 1.gün PGE2 ile preop hacim ($r=0.322$, $p=0.166$), postop hacim ($r=0.407$, $p=0.075$) ve hacim farkı ($r=-0.311$, $p=0.181$) arasında anlamlı korelasyon saptanamadı. Postop 1.hafta PGE2 ile preop hacim ($r=-0.008$, $p=0.975$), postop hacim ($r=-0.274$, $p=0.242$) ve hacim farkı ($r=0.298$, $p=0.201$) arasında anlamlı korelasyon saptanamadı. Postop 1.gün ve preop PGE2 farkı ile preop hacim ($r=-0.339$, $p=0.143$) ve hacim farkı ($r=0.435$, $p=0.055$) arasında anlamlı korelasyon saptanamadı. Postop 1.gün ve preop PGE2 farkı ile postop hacim arasında ters yönlü orta dereceli anlamlı ilişki saptandı ($r=-0.475$, $p=0.034$). Postop 1.hafta ve preop PGE2 farkı ile preop hacim ($r=0.080$, $p=0.738$), postop hacim ($r=0.326$, $p=0.161$) ve hacim farkı ($r=-0.273$, $p=0.245$) arasında anlamlı korelasyon saptanamadı.

Grafik-6; Hacim farkı ile PGE2 1. gün fark arasındaki ilişki



Grafik-7; Hacim farkı ile PGE2 1. hafta fark arasındaki ilişki



5. TARTIŞMA

0 -15 yaş grubundaki primer intrakranial tümörlerin %40-45'i, erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrosit kökenli tümörlerdir (5). Yeni tanı konmuş beyin tümörlerinin yaklaşık % 50'si glial orijinli primer beyin tümörleri olup yüksek gradeli astrositomlar bu glial tümörlerin %50-60'nı, düşük gradeli astrositomlar %25-30'unu, oligodendrogliomlar % 5'ini , ependimomlar ise %2-5'ini oluşturmaktadırlar (6-7-8-9-10). Optimal tedavi yöntemleri uygulansa dahi ortalama yaşam süresi GBM olgularında 2 yıldan daha az olup, anaplastik astrositom olgularında ise 2-5 yıl arasındadır. Malign astrositomların invaziv ve infiltratif yapıları kür sağlayacak cerrahi tedavilerini imkansız kılmaktadır.

Bu olgular sıklıkla tümörün lokal olarak tekrarlaması ve zamanla prognozun daha kötü olduğu ve mortalitenin yükseldiği bir üst dereceye geçişi sonrası kaybedilir. Astrositik tümörlerin komşu normal beyin dokusuna invazyonlarının ve total cerrahi rezeksiyon sonrası lokal olarak tekrarlamalarının moleküler ve genetik mekanizmaları birçok bilimsel araştırmaya konu olmuştur ve olmaktadır (13-14-15). Geçtiğimiz 20 yılda glial tümör gelişiminde çok sayıda genetik ve moleküler yollar tanımlanmıştır (17). Öteyandan bu moleküler ve genetik yollar üzerinden tedavi girişimleri, klinik pratikte istenilen başarıya ulaşamamıştır.

Araşidonik asitten COX-1 ve COX-2 enzimleri sayesinde PGH₂ oluşur. COX enzimleri PGH₂ üretiminde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur (154). PGH₂'den membran associated perinuclear prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) (izomeraz), mPGES-2 ve Cytosolic prostaglandin E synthase (cPGES) enzimleri ile PGE₂ oluşur (156-157). PGE₂ fizyolojik etkilerini G-protein bağlı EP₁, EP₂, EP₃, EP₄ reseptörleri ile göstermektedir. PGE₂ EP reseptör sinyalleri ile hücrel proliferasyonu, angiogenezin tetiklenmesini, apoptoz inhibisyonunu, invazyon stimülasyonunu ve immün cevabın baskılanmasını tetikler (170-171).

Kamiyama ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı araştırmada, fare endotel hücrelerinde PGE2'nin EP2 reseptörü üzerinden tümör anjiogeneziyi regüle ettiğini ve endotel hücre motilitesini arttırdığını saptamıştır. EP2 reseptörü negatif epitelial hücre kültürleri oluşturmuş, PGE2 uyarımı ile herhangi bir DNA sentez aktivitesi saptamamış ve epitel hücrelerinde herhangi bir motolite aktivitesi izlememiştir (175).

Paolo Serafini'nin 2010 yılında yaptığı çalışmada PGE2'nin hem otokrin hem de parakrin olarak anjiogenezi etkisini tanımlamıştır. Otokrin olarak MDSC (Myeloid Derived Supressor Cell) süpresyonu ve anjiogenesi tetiklenmesini, parakrin olarak da EP2 reseptörleri üzerinden VEGF ve endotel hücre mobilizasyonunu arttırdığını saptamıştır (176).

Daha önce yapılan çeşitli enzimatik çalışmalar göstermiştir ki; COX-2 overekspresyonu sonucu oluşan PGE2 üretim artışı tümör büyümesi, tümörün invazyonu, anjiogenezi, hücre göçü, metastazı ve beyin ödemi oluşumunda etkisi saptanmıştır (18-19-23-24-25-26-27-28-29-30-31).

Kaiming Xu ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı araştırmada GBM hücre kültürlerinde COX-2 overekspresyonunun Id1 ekspresyonunu indüklediği, COX-2 ve Id1'in in vitro olarak glioma transformasyonu arttırdığı; in vivo olarak tümör büyümesini arttırdığını, migrasyon ve invazyonda kritik rol oynadığını saptamıştır. (Id1 transkripsiyonel repressörlerden Helix-Loop-Helix protein ailesinin bir üyesidir.) (177).

Tatsuro Yagami ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada SSS'nde COX-1 ekspresyonunun dominant olarak makrofaj/mikroglia hücrelerinde COX-2 overekspresyonunun ise dominant olarak perinekrotik tümör hücrelerinde olduğunu saptamıştır. Tümör derecesi upregüle olduğunda COX-1'in ve PGE2 üretiminin arttığını, düşük COX-1 progresyonunun hem uzun yaşam süresi hem de uzun tümör progresyon süresi ile ilişkili olduğunu bulmuştur (178).

Kökoğlu ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı çalışmada 22 beyin tümörü 12 kontrol grubu beyin dokusunda PGE2 ve plazma membran Araşidonik Asit düzeylerini ölçülmüştür. Gliomalarda ve meningiomalarda PGE2 düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuştur. Meningiomalarda PGE2 düzeyini gliomalara göre daha yüksek bulmuştur. Yine aynı şekilde Gliomalarda ve meningiomalarda plazma membranındaki araşidonik asit düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuştur (153).

Bizde çalışmamızda çeşitli yolaklar sonucu oluşan serum PGE2 düzeylerini kullandık. Ardışık PGE2 medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulduk ($p<0.001$). Bu farklılık postop 1.hafta PGE2 medyan değerinin preop ve postop 1.gün PGE2 medyan değerlerinden anlamlı olarak düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. Postop 1.gün ve preop PGE2 farkı medyan -55 ((-1530)-1210) pg/ml, postop 1.hafta ve preop PGE2 medyan 665 (20-2380) olarak bulundu. Ardışık PGE2 farklarının medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$). Çalışmamızda hastaların Preop hacim medyan değeri 32470 (4457-108247) mm³, postop hacim medyan değeri 5733 (0-41962) olarak hesaplandı. Hacim farkı medyan %86.4 (%25.1-%100) olarak bulundu Hastaların cinsiyetlerine göre preop, postop 1.gün, postop1.hafta ve Delta PGE2 medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı. Hastaların preop, postop 1.gün, postop1.hafta ve Delta PGE2 değerleri ile yaş ve şikayet süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanamadı. Hastaların preop, postop 1.gün, postop1.hafta ve Delta PGE2 değerleri ile preop, postop ve Delta hacim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanamadı. Biz bunu istatistiksel değerlendirmeye katılan hasta popülasyonunun küçük olmasına bağlıyoruz. Öte yandan PGE2 hem normal glial hem de diğer hücrelerden üretimi devam eden dinamik bir süreç olup hastaların kortikosteroid kullanımından, enfektif ve inflamatuvar paternlerden serum PGE2 düzeyi etkilenmektedir.

Joon-Kim Loh ve arkadaşlarının 2002 yılında 11 malign 10 benign 9 metastaz 7 kontrol grubu oluşturarak yaptığı çalışmada MSS tümörlerinin operasyon öncesi ve sonrası serum PGE2 düzeylerini ölçmüştür. Malign tümörlerde operasyon öncesi PGE2 düzeyini operasyon sonrası PGE2 düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuştur. Bu

sonuç çalışmamızı desteklemektedir. Tümör total çıkarıldığında operasyon sonrası hem malign hem de benign tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı PGE2 düşüşü tespit edilmiştir ancak kontrol grubuyla kıyaslandığında sadece malign tümör grubunda istatistiksel olarak anlamlı PGE2 düşüşü saptamıştır (151).

L.Lalier ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı araştırmada mPGES-1'in apoptotik gen BAX ile ilişkili olduğunu, mPGES-1 sonucu oluşan PGE2'nin mPGES-1 'in major downregüle eden molekül olduğunu saptamıştır. mPGES-1 ekspresyonu ile GBM hastalarında uzun surveyi birbirleri ile korele bulmuştur. Astrositik tümör hücrelerinin PGE2'yi oluşturduktan sonra hücre dışına atarak tümör mikroçevresini regüle ettiği bilinmekle beraber bu çalışmada GBM hücre kültürlerinde ekstraselüler PGE2'nin mPGES-1 'i etkilemediği, intraselüler PGE2'nin ise mPGES-1 'i azalttığı ve verilen intraselüler PGE2'nin doza bağımlı olarak tümör hücrelerinde apoptozu indüklediğini saptamıştır (179).

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda astrositik tümörlü hastaların serum PGE2 değerlerinin operasyon sonrası istatistiksel olarak anlamlı düştüğünü fakat yaş, cinsiyet ve tümör hacim değerleri ile serum PGE2 değerleri arasında bir korelasyon olmadığını saptadık. Bu sonuçların ışığında serum PGE2 değerinin astrositik tümörlü hastaların rezidü tümör hacmini belirlemede ve takibinde pek yararlı olamayacağını düşünüyoruz. Bu konuda daha geniş popülasyonlu ve daha çok parametrenin istatistiksel değerlendirildiği çalışmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz.



7. KAYNAKLAR

1. Hess KR, Broglio DR, Bondy ML. Adult glioma incidence trends in the United States 1977–2000. *Cancer* 101; 2293–2299.
2. Gültekin M, Boztaş G. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Kanseri İstatistikleri, 2014: p.1-42
3. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5–26.
4. Chosdol K., et al. Molecular pathways of glial tumorigenesis. *Current Science* 2002; 82(6): p.648-54.
5. Bolteus AJ, Berens ME, Pilkington GJ. Migration and Invasion in Brain Neoplasms. *Current Science* 2001; 1: 225–232.
6. Burger PC, Scheithauer BW: Tumors of the Central Nervous System. Atlas of Tumor Pathology, series 4, fascicle 7, American Registry Pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 2007.
7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, 2007.
8. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Bekele BN, Aldape K, Gilbert MR. Adult ependymal tumors: prognosis and the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Neuro Oncol* 2010;12(8):862-70.
9. Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D, Chinot O, Giorgi R, Gouvernet J, et al. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. *Brain* 2007;130(Pt 5):1338-49.
10. Metellus P, Figarella-Branger D, Guyotat J, Barrie M, Giorgi R, Jouvett A, et al. Supratentorial ependymomas: prognostic factors and outcome analysis in a retrospective series of 46 adult patients. *Cancer* 2008;113(1):175- 85.
11. Kleihues P, Soylemezoglu F, Schauble B, et al. Histopathology, classification, and grading of gliomas. *Glia* 1995;15:211–21.

12. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 2002; 4: 278–299.
13. Stetler-Stevenson WG, Aznavoorian S, Liotta LA. Tumor cell interactions with extracellular matrix during invasion and metastasis. *Annu Rev Cell Biol* 1993; 9: 541–573
14. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. (1993) Principles of molecular cell biology of cancer: cancer metastasis, in *Cancer: principles and practice of oncology*. 1993; 4: 134–149.
15. Engers R, Gabbert HE. Mechanisms of cancer metastasis: cell biological aspects and clinical implications. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 682–692
16. Dimitros NC, B Lorenzo, MC Black. Neurosurgical considerations in supratentorial low grade astrocytomas; experience with 175 patients. *Neurosurg Focus*. 1998;4(4):4-8.
17. Maher EA, Furnari FB, Bachoo RM, et al. Malignant glioma: genetics and biology of grave matter. *Genes Dev* 2001;15:1311–33
18. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001;294:1871–5.
19. Soberman RJ, Christmas P. The organization and consequences of eicosanoid signaling. *J Clin Invest* 2003;111:1107–13.
20. Smith WL, Garavito M, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996;271:33157–60.
21. Turini ME, DuBois RN. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. *Annu Rev Med* 2002;53:35–57.
22. Ford-Hutchinson AW. Regulation of leukotriene synthesis. *Cancer Metastasis Rev* 1994;13:257–67.
23. Romano M, Catalano A, Nutini M, et al. 5-Lipoxygenase regulates malignant mesothelioma cell survival: involvement of vascular endothelial growth factor. *FASEB J* 2001;15:2326–36.
24. Tong WG, Ding XZ, Witt RC, et al. Lipoxygenase inhibitors attenuate growth of human pancreatic cancer xenografts and induce apoptosis through the mitochondrial pathway. *Mol Cancer Ther* 2002;1:929–35.

25. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83:493–501.
26. Peppelenbosch MP, Tertoolen LG, Hage WJ, et al. Epidermal growth factor-induced actin remodeling is regulated by 5-lipoxygenase and cyclooxygenase products. *Cell* 1993;74:565–75.
27. Capodici C, Pillinger MH, Han G, et al. Integrin-dependent homotypic adhesion of neutrophils. Arachidonic acid activates Raf-1/Mek/Erk via a 5-lipoxygenase-dependent pathway. *J Clin Invest* 1998;102:165–75.
28. Park YS, Lee JH, Bondar J, et al. Frankincense-derived boswellic acids inhibit growth and motility of brain tumor cells [abstract]. *Complement Ther Med* 2002;10:117–18.
29. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705–16.
30. Constantini S, Tamir J, Gomori MJ, et al. Tumor prostaglandin levels correlate with edema around supratentorial meningiomas. *Neurosurgery* 1993;33:204–10.
31. Black KL, Hoff JT, McGillicuddy JE, et al. Increased leukotriene C4 and vasogenic edema surrounding brain tumors in humans. *Ann Neurol* 1986;19:592–5.
32. Prayson RA, Castilla EA, Vogelbaum MA, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by immunohistochemistry in glioblastoma multiforme. *Ann Diagn Pathol* 2002;6:148–53.
33. Matsuo M, Yonemitsu N, Zaitzu M, et al. Expression of prostaglandin H synthase-2 in human brain tumors. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;102:181–7.
34. Kaye HA, Laws ER. Historical perspective. In: Kaye HA, Laws ER.(ed). *Brain tumors*. 2nd edn. Churchill Livingstone: 2001; pp: 3-8.
35. Demirkaya M, Sevinir B. Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Güncel Pediatri Dergisi* 2005; Aralık 3(4). www.guncelpediatri.com.
36. Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P. Tumors of the Nervous System. In: *Greenfield's Neuropathology*. Eds: Graham DI, Lantos PL. Volume 2. 7 th ed. London. 2002; 765–810.
37. Pencolet P, Maixner W, Sainte-Rose C, et al. Benign cerebellar astrocytomas in children. *J Neurosurg* 1999; 90: 265.
38. Morantz RA, Ward-Smith P, Tian C, Schmelzle KH, Mayo MS, Chin TD. low grade astrocytomas, 2003 chapter 25 *Brain Tumors*

39. Cairncross JG, Laperriere NJ. Low-grade glioma. To treat or not to treat? Arch Neurol.1989; 46(11): 1238-9.
40. Gross S, Konop R, Cripe TP, Pallares D, Coppes MJ. Astrocytoma. eMedicine World Medical Library 2002. www.emedicine.com.
41. Demir A, Yazıcı J. Nöro-Onkoloji. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 2000. www.itfnoroloji.org.
42. Canda Ş. Temel Patoloji IV: Nöropatoloji. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1992; 142: 1- 66.
43. Junqueira LC, Corneiro J, Kelley RO. Basis Histology. Çeviri Editörü: Aytekin Y. Temel Histoloji. Barış Kitabevi 1993; 7: 152–180.
44. Frosch MP, Anthony DC, Girolami UD. The Central Nervous System. In: Pathologic Basis of Disease. Eds: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Philadelphia: Elsevier, 2004; 7: 1347–1420.
45. Graeber MB, Blakemore W.F, Kreutzberg GW. Cellular Pathology of the Central Nervous System. In: Greenfield's Neuropathology Volume 1. Eds: Graham DI, Lantos PL. 7 th ed. London. 2002; 123–174.
46. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ. A simplified classification of gliomas. Mayo Clin Proc 1949; 24: 71–75.
47. Van de Kelft E. Molecular pathogenesis of astrocytoma and glioblastoma multiforme. Acta Neurochir (Wien) 1997;139: 589-599.
48. Bailey P, Cushing HA. Classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis. JB Lippincott 1992; 146–167.
49. Kaye HA, Laws ER. Historical perspective. In: Kaye HA, Laws ER (eds). Brain Tumors.2nd ed. Churchill Livingstone: 2001; 3–8.
50. Ringertz N. Grading of gliomas. Acta Pathol Microbiol Scand 1950; 27: 51-64.
51. Daumas-Duport C, Scheithauer BW, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A Simple and Reproducible method.
52. Van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64(5): 581-7.
53. Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH: Survival after stereotactic biops of malignant gliomas. Neurosurgery 1988; 22: 465-473.

54. Gehan EA, Walker MD: Prognostic factors for patients with brain tumors. Natl Cancer Inst Monogr 1977; 46: 189-195.
55. Lacroix M., Abi-Said D., Fournay D.R, et al: A multi variate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, an survival. J.Neurosurgery 2001; 95: 190-198.
56. Hylton PD, Reichman OH. Clinical mainfestation of glioma before computed tomographic appearence: the dilemma of a negative scan. Neurosurgery 1987; 21:27-32.
57. Salcman M. The unconscious patient. In: Salcman M (ed.) Neurologic Emergencies, Recognition and Management. New York: Raven Pres 1990; 2: 17-38.
58. Burger PC, Heinz ER, Shibata T. et al. Tomographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. J Neurosurg 1988; 68: 698-704.
59. Kelly PJ, Daumas-Duport C, Kispert DB. et al. Imaging based strereotactic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. J Neurosurg 1987. 66: 865-874.
60. Silverman C, Marks JE. Prognostic significance of contrast enhancement in low-grade astrocytomas of the adult cerebrum. Radiology. 1981;139(1): 211-3.
61. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults 1977-1988. Neurosurgery. 1992; 31(4): 636 42.
62. Afra D, Osztie E. Histologically confirmed changes on CT of reoperated low-grade astrocytomas. Neuroradiology 1997; 39(11): 804-10.
63. Scott GB Gibberd FB. Epilepsi and other factors in the prognosis of gliomas. Acta Neurol Scand 1980; 61: 227-39
64. Drayer BP. Johnson GA, Thompson MB, Three-dimensional MRI microscopy of the normal rat brain. Magn Reson Med. 1987; 4(4): 351-65.
65. Leibel SA, Sheline GE, Wara WM, Boldrey EB, Nielsen SL. The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas. Cancer 1975; 35(6): 1551-7.
66. Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG. Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma.J Neurosurg 1989; 71(4): 487-93.

67. Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ. Unreliability of contemporary neuro diagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg.* 1993; 79(4): 533-6.
68. Ishikawa M, Kikuchi H, Miyatake S et al. Glucose consumption in recurrent gliomas. *Neurosurgery* 1993; 33: 28-33.
69. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, Bonavita S, Duyn JH, Alger JR, Di Chiro G. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg.* 1997; 87(4): 516-24.
70. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 475-87.
71. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med* 2007; 48: 1468 - 81.
72. Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurol Clin* 2007; 25: 947-73.
73. Muller W, Afra D, Schroder R. Supratentorial recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. *Acta Neurochir (Wien).* 1977; 37 (1- 2): 75-91.
74. Davide schiffer, paola cavalla, adriano chio et al. Proliferative activity and prognosis of low-grade astrocytomas. 1997; 34: 31-35.
75. Hegi ME, Diserens AC, Godard S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1871–1874.
76. Takao Hoshino, M.D., Luis A. Rodriguez et al. Prognostic implications of the proliferative potential of low-grade astrocytomas. *J neurosurg* 1988; 69: 839-842.
77. Russell DS, Rubinstein LJ. Ganglioglioma: a case with long history and malignant evolution. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1989; 21: 185-93.
78. Scanlon PW, Taylor WF. Radiotherapy of intracranial astrocytomas. Analysis of 417 cases from 1960 through 1969. *Neurosurgery* 1979; 5: 301-307.
79. Garcia DM, Fulling KH, Marks JE. The value of radiation therapy in addition to surgery for astrocytoma of the adult cerebrum. *Cancer* 1985; 55: 919-927.

80. Laws, Borgelt BB, Gelber RD, Larson M, Kramer S. Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 1981; 48(8): 1749-53.
81. Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, Clifford SC, Ellison DW. Combined histopathological and molecular cytogenetics stratification of medulloblastoma patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5482-93.
82. Tysnes B, Mahesparan R. Biological mechanisms of glioma invasion and potential therapeutic targets. *J Neurooncol* 2001; 53: 129-147.
83. Kleihues P, Ohgaki H. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *American J Pathology* 2007; 5: 1445-1453
84. Salzman M: The unconscious patient. In: Salzman M (ed.) *Neurologic Emergencies, Recognition and Management*, 2nd edn. New York: Raven Press 1990d; pp 17-38.
85. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. *Neurosurgery*. 1992 31(4):636- 42
86. Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, Yamashita J, Oda Y, Kikuchi H, Abe M. Supratentorial low-grade astrocytoma. Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer*. 1993 Jul 1;72(1):190-5.
87. Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery*. 1996 May;38(5):872-8; discussion 878-9.
88. Piepmeier JM, Gunel M. Management of low-grade gliomas: radiation therapy at time of recurrence. *Clin Neurosurg*. 1995
89. Salzman M: Intracranial hemorrhage caused by brain tumor. In: Kaufman H H (ed.) *Intracerebral Hematomas*. New York: Raven Press 1992; pp 95-106.
90. Asthagiri AR, Pouratian N, Sherman J, Ahmed G, Shaffrey ME. Advances in brain tumor surgery. *Neurol Clin* 2007; 25: 975-1003.
91. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant

- glioma: a randomised controlled multicenter phase III trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 392-401.
92. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008; 62: 753–764.
 93. Chaichana KL, McGirt MJ, Lattera J, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. Clinical article. *J Neurosurg* 2010;112: 10–17.
 94. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al.: Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2880; 26: 1338–1345.
 95. Sanai N, Polley MY, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. Clinical article. *J Neurosurg* 2010; 112: 1–9
 96. Simon M, Neuloh G, von Lehe M, Meyer B, Schramm J: Insular gliomas: the case for surgical management. Clinical article. *J Neurosurg* 2009; 110: 685–695.
 97. Salcman M. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. In: Kaye AH, Laws ER (eds). *Brain Tumors*. Churchill Livingstone Toronto 2001; 26: 493-523
 98. Liebel SA, Gutin PH, Wara WM et al. Survival and quality of life after interstitial implantation of removable high activity iodine-125 sources for the treatment of patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1129-39
 99. Bernstein M, Laperrier NA, Leung P et al. Interstitial brachytherapy for malignant brain tumors, preliminary results. *Neurosurgery* 1990; 26: 371-80.
 100. Gutin PH, Prados MD, Phillips TL et al. External irradiation followed by an interstitial high-activity iodine-125 implant boost in the initial treatment of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 601-6.
 101. Larson DA, Prados M, Lamborn KR et al. Phase II study of central dose gamma knife radiosurgery and marimastat in patients with recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1397-403
 102. Larson DA, Gutin PH, McDermott M et al. Gamma knife for glioma: selection factors and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 1; 36 (5): 1045-53.

103. Hall WA, Djalilian HR, Sperduto PW et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent gliomas. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1642-8.
104. Salzman M. Survival glioblastoma: Historical perspective. *Neurosurgery* 1980; 7: 435-9.
105. Mahaley MS, Whaley RA, Blue M et al. Neurotoxicity following intracarotid BCNU chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurooncol* 1986; 3: 297-314.
106. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint radiation therapy oncology group and eastern cooperative oncology group study. *Cancer* 1983; 52: 997-1007.
107. Brada M, Judson I, Beale P, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies. *Br J Cancer* 1999; 81: 1022–1030.
108. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al. Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 3728–3736.
109. Spiro TP, Liu L, Majka S, et al. Temozolomide: the effect of once-and twice-a-day dosing on tumor tissue levels of the DNA repair protein O6-alkylguanine- DNA-alkyltransferase. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2309–2317.
110. Brock CS, Newlands ES, Wedge SR, et al. Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule. *Cancer Res* 1998; 58: 4363–4367.
111. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1375–1382.
112. Gerson SL. Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2388–2399.
113. Gerson SL. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 296–307.
114. Belanich M, Pastor M, Randall T, et al. Retrospective study of the correlation between the DNA repair protein alkyltransferase and survival of brain tumor patients treated with carmustine. *Cancer Res* 1996; 56: 783–788.

- 115.Kaina B, Christmann M. DNA repair in resistance to alkylating anticancer drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002; 40: 354–367.
- 116.Hegi ME, Diserens AC, Godard S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1871–1874.
- 117.Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997–1003.
- 118.Nagasubramanian R, Dolan ME. Temozolomide: realizing the promise and potential. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 412–418.
- 119.Stupp R, Gander M, Leyvraz S, et al. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumors. *Lancet Oncol* 2001; 2: 552–560.
- 120.Stupp R, Mason WP, van den Bent M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987–996.
- 121.Cavaliere R, Lopes MB, Schiff D. Low-grade gliomas: an update on pathology and therapy. *Lancet Neurol* 2005;4(11):760–70.
- 122.Wessels PH, Weber WE, Raven G, et al. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course. *Lancet Neurol* 2003;2(7):395–403.
- 123.Grier JT, Batchelor T. Low-grade gliomas in adults. *Oncologist* 2006;11(6): 681–93.
- 124.Gilbert MR, Lang FF. Management of patients with low-grade gliomas. *Neurol Clin* 2007;25(4):1073–88, ix.
- 125.Leighton C, Fisher B, Bauman G, et al. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1294–301.
- 126.Schiff D, Brown PD, Giannini C. Outcome in adult low-grade glioma: the impact of prognostic factors and treatment. *Neurology* 2007;69(13):1366–73.
- 127.Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, et al. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003;361(9354):323–31.
- 128.Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001;95(5):735–45. 39
- 129.Houillier C, Mokhtari K, Carpentier C, et al. Chromosome 9p and 10q losses predict unfavorable outcome in low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2010;12(1):2–6.

130. Erdoğan Ş, Astrositik Tümörler II, Sınırlı Astrositomlar. Nöropatoloji Kurs Kitabı. Ekim 2005: 154-163.
131. Central Brain Tumor Registry of United States. Primary Brain Tumors in the United States Statistical Report 2007.
132. Gjerris F, Agerlin N, Borgesen S, et al. Epidemiology and prognosis in children treated for intracranial tumours in Denmark 1960-1984. *Childs Nerv Syst* 1998; 14:302.
133. Loeffler JS, Alexander III E, Hochberg FH, et al. Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1455-1462.
134. Wen PY, Alexander III E, Black PM, et al. Long term results of stereotactic brachytherapy used in the initial treatment of patients with glioblastomas. *Cancer* 1994; 73: 3029-3036.
135. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, et al. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 1005-1011
136. Iwadata Y, Namba H, Sueyoshi K. Intra-arterial ACNU and cisplatin chemotherapy for the treatment of glioblastoma multiforme. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1995; 35: 598-603.
137. DeAngelis LM: Brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344:114-123.
138. Wen PY, Kesari S. Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* 2008; 359: 492-507.
139. Piepmeyer J, Baehring JM. Surgical resection for patients with benign primary brain tumors and low grade gliomas. *J Neurooncol* 2004;69(1-3):55-65.
140. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20(8):2076-84.
141. Shaw EG, Wisoff JH. Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children. *Neuro Oncol* 2003;5(3):153-60.
142. Stupp R, Baumert BG. Promises and controversies in the management of lowgrade glioma. *Ann Oncol* 2003;14(12):1695-6.
143. Kaloshi G, Psimaras D, Mokhtari K, et al. Supratentorial low-grade gliomas in older patients. *Neurology* 2009;73(24):2093-8.

144. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg* 2008;109(5):835–41.
145. Yuan, D., Zou, Q., Yu, Z., Song, C., Huang, S., Chen, S. Vd. (2014). Ancestral genetic complexity of arachidonic acid metabolism in Metazoa. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1841, 1272–1284.
146. Nasrallah R, Hassouneh R, Hébert R.L. Chronic kidney disease: targeting prostaglandin E₂ receptors. *American Journal of Physiology - Renal Physiology* 2014 Vol. 307 :243-250 DOI: 10.1152/ajprenal.00224.2014
147. Deininger MH, Meyermann R, Trautmann K, et al. Cyclooxygenase (COX)-1 expressing macrophages/microglial cells and COX-2 expressing astrocytes accumulate during oligodendroglioma progression. *Brain Res* 2000;885:111–16.
148. Deininger MH, Bekure-Nemariam K, Trautmann K, Morgalla M, Meyermann R, Schluesener HJ (2003) Cyclooxygenase-1 and -2 in brains of patients who died with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Mol Neurosci* 20(1):25–30. doi:[10.1385/JMN:20:1:25](https://doi.org/10.1385/JMN:20:1:25)
149. Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE, Barnes CA, Worley PF (1993) Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron* 11(2):371–386
150. Joki T, Heese O, Nikas DC, et al. Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) in human glioma and in vitro inhibition by a specific COX-2 inhibitor, NS-398. *Cancer Res* 2000;60:4926–31.
151. Loh JK, Hwang SL, Lieu AS, et al. The alteration of prostaglandin E₂ levels in patients with brain tumors before and after tumor removal. *J Neurooncol* 2002;57:147–50.
152. Cooper C, Jones HG, Weller RO, et al. Production of prostaglandins and thromboxane by isolated cells from intracranial tumors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:579–84.
153. Kokoglu E, Tuter Y, Sandikci KS, et al. Prostaglandin E₂ levels in human brain tumor tissues and arachidonic acid levels in the plasma membranes of human brain tumors. *Cancer Lett* 1998;132:17–21.
154. Nathoo N, Barnett GH, Golubic M. The eicosanoid cascade: possible role in gliomas and meningiomas. *J Clin Pathol.* 2004;57:6–13

- 155.Furstenberger G, Krieg P, Muller-Decker K, Habenicht AJ. What are cyclooxygenases and lipoxygenases doing in the driver's seat of carcinogenesis? *Int J Cancer*. 2006;119:2247–2254.
- 156.Tanioka T, Nakatani Y, Semmyo N, Murakami M, Kudo I (2000) Molecular identification of cytosolic prostaglandin E2 synthase that is functionally coupled with cyclooxygenase-1 in immediate prostaglandin E2 biosynthesis. *J Biol Chem* 275(42):32775– 32782. doi:[10.1074/jbc.M003504200](https://doi.org/10.1074/jbc.M003504200)
- 157.Murakami M, Naraba H, Tanioka T, Semmyo N, Nakatani Y, Kojima F, Ikeda T, FuekiMet al (2000) Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 275(42):32783–32792. doi:[10.1074/jbc.M003505200](https://doi.org/10.1074/jbc.M003505200)
- 158.Mehrotra S, Morimiya A, Agarwal B, Konger R, Badve S. Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 in breast cancer: a potential target for therapy. *J Pathol*. 2006;208:356–363.
- 159.Van Rees BP, Sivula A, Thoren S, et al. Expression of microsomal prostaglandin E synthase-1 in intestinal type gastric adenocarcinoma and in gastric cancer cell lines. *Int J Cancer*. 2003;107:551–556.
- 160.Knab, L.M., Grippo, P.J., ve Bentrem, D.J., (2014) Involvement of eicosanoids in the pathogenesis of pancreatic cancer: the roles of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase. *World Journal of Gastroenterology*, 20(31), 10729-10739
- 161.Montrose, D.C., Nakanishi, M., Murphy, R.C., Zarini, S., McAleer, J.P., Vella, A.T., vd. (2014). The role of PGE2 in intestinal inflammation and tumorigenesis. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 116-117, 26-36
- 162.D Wang, R N DuBois. Prostaglandins and Cancer. *British Medical Journal-GUT*. 2006;55:115–122
- 163.J.M. Jessup, S.J. Legrue, B.D. Kahan, N.R. Pellis, Induction of suppressor cells by a tumor-derived suppressor factor, *Cell Immunol*. 93 (1985) 9–25.
- 164.M.R. Young, E. Wheeler, M. Newby, Macrophage-mediated suppression of natural killer cell activity in mice bearing Lewis carcinoma, *J. Natl. Cancer Inst*. 76 (1986) 745–750.
- 165.M. C. Kuppner, Y. Sawamura, M. F. Hamou and N. de Tribolet, “Influence of PGE2- and cAMP-Modulating Agents on Human Glioblastoma Cell Killing by Inter-leukin-

- 2-Activated Lymphocytes,” *Journal of Neurosurgery*, Vol. 72, No. 4, 1990, pp. 619-625.
- 166.Y. Akasaki, et al., “Induction of a CD4+ T Regulatory Type 1 Response by Cyclooxygenase-2-Overexpressing Glioma,” *The Journal of Immunology*, Vol. 173, No. 7, 2004, pp. 4352-4359.
 - 167.Tiberiu M, Sunit D. The 2-Series Eicosanoids in Cancer: Future Targets for Glioma Therapy?. *Journal of Cancer Therapy*, 2013, 4, 338-352
 - 168.Malinow R, Schulman H, Tsien RW(1989) Inhibition of postsynaptic PKC or CaMKII blocks induction but not expression of LTP. *Science* 245(4920):862–866
 - 169.English JD, Sweatt JD (1997) A requirement for the mitogenactivated protein kinase cascade in hippocampal long term potentiation. *J Biol Chem* 272(31):19103–19106
 - 170.Hata AN, Breyer RM. Pharmacology and signaling of prostaglandin receptors: multiple roles in inflammation and immune modulation. *Pharmacol Ther.* 2004;103:147–166.
 - 171.Fulton AM, Ma X, Kundu N. Targeting prostaglandin E EP receptors to inhibit metastasis. *Cancer Res.* 2006;66:9794–9797.
 - 172.Matsuo M, Yoshida N, Zaitu M, Ishii K, Hamasaki Y (2004) Inhibition of human glioma cell growth by a PHS-2 inhibitor, NS398, and a prostaglandin E receptor subtype EP1-selective antagonist, SC51089. *J Neuro-Oncol* 66(3):285–292
 - 173.Kim S.O, Duffy D.M. Mapping PTGERs to the Ovulatory Follicle: Regional Responses to the Ovulatory PGE2 Signal. *Biology of reproduction* 2016;1;1-25
 - 174.Yong I. C, Raymond N.D. NSAIDs and Cancer Prevention: Targets Downstream of COX-2. *The Annual Reviews of Medicine* 2007.58:239-252.
 - 175.Kamiyami M, Pozzi A, Yang L, Debusk L.M, Breyer R.M, Lin P.C. EP2, a receptor for PGE2, regulates tumor angiogenesis through direct effects on endothelial cell motility and survival. *Oncogene* (2006) 25, 7019–7028
 - 176.Serafani P. PGE2 producing MDSC: a role in tumor progression?. *Journal of Leukocyte Biology* 2010;88:827-829
 - 177.Kaiming X, Lanfang W, Hui-Kou G.S. COX-2 overexpression increases malignant potential of human glioma cells through Id1. *Oncotarget* 2013;5:1241-1252

- 178.Yagami T, Koma H, Yamamoto Y. Pathophysiological roles of Cyclooxygenases and Prostaglandins in the Central Nervous System. *Molecular Neurobiology* 2016;53:4754-4771
- 179.Lalier L, Cartron P-F, Pedelaborde F, Olivier C, Lousouarn D. Increase in PGE2 biosynthesis induces a Bax dependent apoptosis correlated to patients' survival in Glioblastome Multiforme. *Oncogene* 2007;26:4999-5009



8. ETİK KURUL

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Güney Genel Sekreterliği
Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

EĞİTİM PLANLAMA VE KOORDİNASYON KURULU KARARI

TOPLANTI NO: 404

26.06.2015

MADDE 6- Hastanemiz Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği Asistanlarından Dr.Cafer AK'ın tez konusu "Glial Tümörlü Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Prostaglandin E2 (PGE2) Kan Düzeylerinin Saptanması, Postoperatif Kranial Manyetik Rezonans Görüntülemeye (Kranial MRG'de) Rezidü Tümör Doku Hacmi ile PGE2 Kan Düzeylerinin Korelasyonu" olarak belirlenmiş ve İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinden Uz.Dr.Murat AYDIN'ın tez danışmanı olarak görevlendirilmesi hususu kurulumuzda görüşülerek kabul edilmiştir.

BASKAN

Doç.Dr.Serdar BAYRAK
Hastane Yöneticisi

ÜYE

Doç.Dr.Muhteşem GEDİZLİOĞLU
Nöroloji Kliniği Eğitim Sor.

ÜYE

Doç.Dr.Taşkın ALTAY
Ortopedi ve Trav.Kln. Eğitim Sor.

ÜYE

Doç.Dr.Mehmet YILDIRIM
Genel Cerrahi Kln. Eğitim Gör.

ÜYE

Doç.Dr.Oktay BİLGİR
İç Hastalıkları Eğitim Gör.

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Güney Genel Sekreterliği
Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi

EĞİTİM PLANLAMA VE KOORDİNASYON KURULU KARARI

TOPLANTI NO: 421

16.11.2016

MADDE 24- Hastanemiz Beyin Cerrahi Kliniği Asistanlarından Dr.Cafer AK'ın daha önceden "Glial tümörlü Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Prostaglandin E2 (PGE2) Kan Düzeylerinin Saptanması, Postoperatif Kranial Manyetik Rezonans Görüntülemeye (Kranial MRG'de) Rezidü Tümör Doku Hacmi ile PGE2 Kan Düzeylerinin Korelasyonu" konulu tezinin konusunun "Astrositik Tümörlü Hastalarda Kranial Manyetik Rezonans Görüntülemeye Preoperatif ve Postoperatif Tümör Doku Hacmi İle Preoperatif ve Postoperatif Serum Prostaglandin E2 (PGE2) Düzeylerinin Korelasyonu" olarak değiştirilmesi oy birliği ile uygun bulunarak ilgili makama arzına karar verilmiştir.

BAŞKAN

Doç.Dr.Serdar BAYRAK
Hastane Yöneticisi

ÜYE

Doç.Dr.Muhteşem GEDİZLİOĞLU
Nöroloji Kliniği Eğitim Sor.

ÜYE

Doç.Dr.Taşkın ALTAY
Ortopedi ve Trav.Kln. Eğitim Sor.

ÜYE

Doç.Dr.Mehmet YILDIRIM
Genel Cerrahi Kln. Eğitim Gör.

ÜYE

Doç.Dr.Oktay BİLGİR
İç Hastalıkları Eğitim Gör.