

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**GLİAL TÜMÖRLERDE SERBEST YAĞ ASİTLERİNİN TÜMÖR
DOKUSU VE KANDAKİ DÜZEYİ İLE TÜMÖR MALİGNİTESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet KOPARAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Metin KAPLAN**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tez standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Fatih S. EROL.....

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Metin KAPLAN.....

Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince gerek tıbbi gerekse hayata dair eşsiz bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Fırat Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Fatih S. EROL'a;

Tez konusunun belirlenmesi, tezimin okunması ve hataların düzeltilmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen, cerrahi kavrayış kazanmamda büyük katkıları olan Sayın Doç. Dr. Metin KAPLAN'a;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, Kliniğimizin tüm sekreter, hemşire ve görevlilerine, beni yetiştiren ve hekimlik mesleğini seçmeme vesile olan sevgili aileme ve

Her zaman olduğu gibi tezimin gerçekleşmesi sırasında da hep desteğini bulduğum güzel eşim ve çocuklarıma sonsuz

Teşekkürler...

ÖZET

Glial tümörler mortalitesi ve morbititesinde yükseklik ve görülme sıklığında artış nedeniyle araştırmacılar için öncelikli ilgi alanlarından biridir. Bu tümörlerin tedavi planlanmasında tümörlerin doğasının iyi tanımlanması önemlidir. Gerek yağ asiti gerek metabolitlerinin artan tümör derecesiyle orantılı olarak arttığı araştırılmaktadır. Bu çalışmamızda tümör derecesi ile kan ve doku yağ asitleri düzeyi arasında nasıl bir ilişki olduğu araştırıldı.

Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi Kliniğinde 2008–2010 yılları arasında ameliyat edilen ve patolojik tanısı glial tümör olan 40 hasta çalışmamıza alındı. Doku örneklerinden lipidlerin ekstraksiyonu Hara ve Radin metoduyla yapıldı. Gaz kromatografisi ile analiz edildi. Sonuçlar toplam yağ asitleri içinde her bir yağ asiti için % miktar olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan 40 hastanın 24'ü erkek, 16'sı kadındı. 17 hasta yüksek, 23 hasta düşük dereceli glial tümör olarak rapor edildi. Yüksek derece tümörlü erişkin hastalarda C20:4 düzeyi dokuda yüksekti ($p<0.05$). Düşük dereceli tümörlü hastalarda ise tümör dokusundaki C22:0 düzeyinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Yüksek ve düşük dereceli tümörlü hastaların serum yağ asitleri karşılaştırıldığında: C20:4, C22:0, C24:1 düzeyleri düşük dereceli tümörlerde yüksekti ($p<0.05$). Düşük dereceli tümörlü 0–19 yaş grubu hastalarda sature yağ asiti düzeyi yüksekliği istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı ($p<0.001$).

Yağ asitleri düzeyindeki değişikliklerin bağımsız prognostik değerlerinin tespiti için elde ettiğimiz bulgular klinik araştırmalarla desteklenmelidir. Genç yaş ve düşük dereceli tümörlü hastalarda C18:0 ve C20:0 düzeyi yüksekliğinin bu hastalarda iyi prognoz göstergesi olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle serum düzeylerinin yüksek çıkması ameliyat sonrası dönemde hasta prognozunun öngörüsünün belirlenmesinde kullanılabilir. C18:0 ve C20:0 yağ asitleri düzeyi poliansature yağ asitlerinin tümör dokudaki pro-apoptotik ve antiproliferatif aktivitesi ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Glial tümör, Poliansature yağ asitleri, Prognostik faktör

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR TISSUE AND BLOOD FREE FATTY ACID LEVELS AND TUMOR MALIGNANCY IN GLIAL TUMORS

Glial tumors due to increased incidence and frequency of their mortality and morbidity is one of the priority areas for the researchers. Defining nature of these tumors is important in the management of these tumors. Both the fatty acid and its metabolites have been investigated with proportionally related to increased tumor grade. In our study, we aimed to investigate answers to questions that how relationship exist between the grade of tumors and blood and tissue fatty acids.

Between 2008–2010 years, operated 40 patients with diagnosed pathologically as glial tumor at Firat University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery were included in our study. The extraction 3:2 (v/v) of lipids from tissue samples was made by Hara and Radin method and gas chromatography. The results in the total fatty acids for each fatty acid were determined in terms of percentage (%) volume.

40 patients consisted of 24 men, 16 women. 17 patients were reported as having high-grade glioma and 23 patients were reported as having low-grade glioma. C20:4 levels in the tissue were high in adult patients with high-grade tumors ($p<0.05$). However, high C22:00 levels of tumor tissues in patients with low-grade tumors were statistically significant ($p<0.05$). When the comparison of serum fatty acid levels of patients with high- and low-grade tumors were made; C20:4, C22:0, C24:1 levels were higher in low-grade tumors ($p<0.05$). High saturated fatty acid levels in patients between 0–19 years old with low-grade tumors were significantly higher ($p<0.001$).

Our findings about these changes in the fatty acid levels should be supported with clinical studies for the determination of independent prognostic values. We think that higher levels of C18:0 and C20:0 in younger patients with low-grade tumors contribute to their good prognosis. Especially higher serum level findings may be used for prediction of patients' prognosis in postoperative period. C18:0 and C20:0 fatty acids levels is related to pro-apoptotic and anti-proliferative activities of polyunsaturated fatty acids in tumor tissue.

Keywords: Glial tumor, Polyunsaturated fatty acid, Prognostic factor

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Glial Beyin Tümörlerinin Sınıflandırılması	2
1.1.2. Epidemiyoloji	5
1.1.2.1. Genetik ve Ailevi Yatkınlık	6
1.1.2.2. Çevresel Faktörler	7
1.1.3. Beyin Tümörlerinin Evrelendirilmesi	7
1.1.3.1. Astrositer Tümörler	8
1.1.3.1.1. Pilositik Astrositom (WHO Evre I)	9
1.1.3.1.2. Astrositom (WHO Evre II)	9
1.1.3.1.3. AAs ve GBM (WHO Evre III ve IV)	10
1.1.3.2. Oligodendrogial Tümörler	12
1.1.3.3. Ependimom	13
1.4. Glial Tümörler ve Serbest Yağ Asitleri	14
1.4.1. Lipidler	14
1.4.1.1. Tanım ve Lipidlerin Fonksiyonları	14
1.4.1.2. Lipidlerin Ortak Özellikleri	14
1.4.2. Yağ Asitleri	14
1.4.2.1. Yağ Asitlerinin Sınıflandırılmaları	15
1.4.2.1.1. Doymuş (Satüre) Yağ Asitleri	15
1.4.2.1.2. Doymamış (Ansatüre) Yağ Asitleri	16
1.4.2.1.3. Ek Gruplu Yağ Asitleri	17

1.4.2.1.4. Halkalı Yapılı Yağ Asitleri	17
1.5. Sinir Dokunun Biyokimyasal Yapısı ve Lipitler	17
1.5.1. Fosfolipidler	18
1.5.2. Fosfogliseridler (Gliserofosfolipidler)	18
1.5.3. Fosfosfingozidler (Sfingolipidler)	18
1.5.4. Ganglioidler	19
1.5.5. Serbest Yağ Asitleri ve Kanser	21
1.5.6. PUFA ile Oluşan Anti-Tümör Toksisitenin Mekanizması	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	42
2.1. Doku ve Kan Lipit Tayini	43
2.1.1. Lipidlerin Ekstraksiyonu (Isıtma ve Basınç)	43
2.1.2. Yağ Asiti Metil Esterlerinin Hazırlanması	43
2.1.3. Yağ Asiti Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi	43
2.2. Patolojik İnceleme	44
2.3. İstatistiksel Yöntem	45
3. BULGULAR	46
3.1. Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusu Ve Serum Yağ Asitleri	
Düzeylelerinin Cinsiyetle İlişkisi	47
3.1.1. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Tümör Dokusu Yağ Asit Düzeylelerinin Cinsiyet İle İlişkisi	47
3.1.2. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastaların Serumda Yağ Asit Düzeylelerinin Cinsiyet İle İlişkisi	48
3.1.3. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastalarda Tümör Dokusu Yağ Asit Düzeylelerinin Cinsiyetle İlişkisi	49
3.1.4. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastaların Serumunda Yağ Asit Düzeylelerinin Cinsiyet İle İlişkisi	51
3.1.5. Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Tümör Dokusu Yağ Asit Düzeylelerinin Cinsiyetle İlişkisi	52
3.1.6. Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastaların Serum Yağ Asit Düzeylelerinin Cinsiyet İle İlişkisi	53
3.2. Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusu ve Serum Yağ Asit Düzeylelerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	54

3.2.1. Düşük ve Yüksek Dereceli Gliyal Tümörlü Hastaların Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	54
3.2.2. Düşük ve Yüksek Dereceli Gliyal Tümörlü Hastaların Serumundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	55
3.3. Yaş Gruplarına Göre Tümör Dokusu ve Serum Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	56
3.3.1a. Düşük ve Yüksek Derece Gliyal Tümörlü 0–19 Yaş Grubu Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	56
3.3.1b. Düşük ve Yüksek Dereceli Gliyal Tümörlü 0–19 Yaş Grubu Hastaların Serumunda Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	58
3.3.2a. Düşük ve Yüksek Dereceli Gliyal Tümörlü 20–39 Yaş Grubu Hastaların Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	59
3.3.2b. Düşük ve Yüksek Dereceli Gliyal Tümörlü 20–39 Yaş Grubu Hastaların Serumundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	60
3.3.3a. Düşük ve Yüksek Derece Gliyal Tümörlü 40–59 Yaş Grubu Hastaların Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	62
3.3.3b. Düşük ve Yüksek Derece Gliyal Tümörlü 40–59 Yaş Grubu Hastaların Serumundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	63
3.3.4a. Düşük ve Yüksek Derece Gliyal Tümörlü 60 Yaş Üzeri Hastaların Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	64
3.3.4b. Düşük ve Yüksek Dereceli Gliyal Tümörlü 60 Yaş Üzeri Hastaların Serumundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	65
4. TARTIŞMA	67
5. KAYNAKLAR	78
6. ÖZGEÇMİŞ	106

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Histopatolojiye Dayalı 4 Derecelendirme Sisteminin Tabloda Özeti.	3
Tablo 2.	Santral sinir sistemi glial tümörlerinin WHO 2007 histolojik sınıflandırması.	4
Tablo 3.	Daumas-Douport Evreleme;	7
Tablo 4.	Doymuş yağ asitleri, karbon sayısı, kaç çift bağ olduğu ve çift bağın hangi band'da olduğu gösterilmiştir.	15
Tablo 5.	Doymamış yağ asitleri, karbon sayısı, kaç çift bağ içerdikleri ve çift bağların kaçınıcı karbondaki olduğu gösterilmiştir.	16
Tablo 6.	Yağ Asitlerinin Gruplandırılması	42
Tablo 7.	Hasta sayılarının cinsiyet, erişkin-çocuk, yüksek dereceli düşük dereceli glial tümör ayrımına göre dağılımı.	46
Tablo 8.	Yaş gruplarına göre hasta sayıları ve yüzdeleri	47
Tablo 9.	Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyinin Cinsiyete Göre Ölçüm Değerleri	48
Tablo 10.	Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyinin Cinsiyete Göre Ölçüm Değerleri	49
Tablo 11.	Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asit Düzeylerinin Cinsiyete Göre Ölçüm Değerleri	50
Tablo 12.	Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastalarda Cinsiyete Göre Serum Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri	51
Tablo 13.	Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri	52
Tablo 14.	Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Cinsiyete Göre Serum Yağ Asitleri Ölçüm Değerleri	53
Tablo 15.	Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusu Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri	55
Tablo 16.	Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri	56
Tablo 17.	Düşük ve Yüksek Dereceli 0–19 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri	57

Tablo 18.	Düşük ve Yüksek Dereceli 0–19 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri.	59
Tablo 19.	Düşük ve Yüksek Dereceli 20–39 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri	60
Tablo 20.	Düşük ve Yüksek Dereceli 20–39 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri	61
Tablo 21.	Düşük ve Yüksek Dereceli 40–59 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri.	63
Tablo 22.	Düşük ve Yüksek Dereceli 40–59 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri	64
Tablo 23.	Düşük ve Yüksek Dereceli 60 Yaş Üzeri Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri	65
Tablo 24.	Düşük ve Yüksek Dereceli 60 Yaş Üzeri Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Primer ve sekonder glioblastom gelişiminin şematik görünümü.	12
Şekil 2.	Membran lipitleri ve serbest yağ asitlerinin sentezi.	20
Şekil 3.	Serbest yağ asiti metabolizması ve eikasopentanoik asit tarafından COX-2 blokajı.	24
Şekil 4.	Diyetle alınan PUFA'nın membran fosfolipidlerine etkisi sonucu n-3 yolundan inflamasyonu önlemesi ve tümör üzerine inhibitör etkisinin (-) ile gösterilmiştir, n-6 yolundan inflamasyona neden olup kanser gelişimine ve metastaza (+) ile gösterilmiştir.	25
Şekil 5.	Prostaglandin biosentezi ile birlikte enzim ve reseptörlerin şemada özet gösterimi.	26
Şekil 6.	n-6 ve n-3 PUFA metabolizması;	29
Şekil 7.	Serbest yağ asitlerinin sitokrom P450 üzerinden lipid peroksidasyonu ve apoptozise uğraması.	30
Şekil 8.	PUFA'nın tümör hücrelerini Bcl-2, BAX/BAK, Ca^{2+} , serbest radikaller, PARP-1 ile etkileşimi sonucu mitokondri ve endoplasmik retikulumda apoptozise uğratma mekanizması.	31
Şekil 9.	Lipid peroksidasyonu sonucu DNA hasarı ve tümör gelişimi.	32
Şekil 10.	Tümörlerde apoptozisin ekstresek ve intrinsek yolu.	37
Şekil 11.	Apoptozis, kaspaz sistemleri ve endoplazmik retikulum stres yolu.	38
Şekil 12.	ω -3 PUFA'ların antikanser etkinliğinin moleküler mekanizması.	41
Şekil 13.	Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Cinsiyete Göre Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyleri	47
Şekil 14.	Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyinin Cinsiyet İle İlişkisi.	48
Şekil 15.	Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastalarda Cinsiyete Göre Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyleri	50
Şekil 16.	Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastalarda Serum Yağ Asitleri Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi	51
Şekil 17.	Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Tümör Dokusu Yağ Asiti Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi	52

Şekil 18. Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Serum Yağ Asitleri Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi	53
Şekil 19. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	54
Şekil 20. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastalarda Serum Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	55
Şekil 21. Düşük ve Yüksek Dereceli 0–19 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	57
Şekil 22. Düşük ve Yüksek Dereceli 0–19 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	58
Şekil 23. Düşük ve Yüksek Dereceli 20–39 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi.	59
Şekil 24. Düşük ve Yüksek Dereceli 20–39 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	61
Şekil 25. Düşük ve Yüksek Dereceli 40–59 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi.	62
Şekil 26. Düşük ve Yüksek Dereceli 40–59 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	63
Şekil 27. Düşük ve Yüksek Dereceli 60 Yaş Üzeri Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	64
Şekil 28. Düşük ve Yüksek Dereceli 60 Yaş Üzeri Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi	66

KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Araşidonik asit
AAs	: Anaplastik Astrositoma
ALA	: α -linolenik asit
ATF4	: Transkripsiyon faktör 4
ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CDK4	: Siklin bağımlı kinaz 4
CDKN2A	: Siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A
CHOP	: Proapoptotik protein
COX	: Siklooksigenaz
CRP	: C reaktif protein
DGLA	: Dihomo gamma linoleik asit
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
DPA	: Dokasopentaenoik asit
EGF	: Epidermel büyüme faktörü
EGFR	: Epidermel büyüme faktör reseptörü
eIF2	: İnisiyasyon faktör 2
ETA	: Eikosotrienoik asit
EPA	: Eikosapentaenoik asit
FFA	: Serbest yağ asiti
FAS	: Yağ asit sentetaz
FLAP	: 5-LO aktive edici protein
GATA-6	: GATA bağlayıcı protein 6
GBM	: Glioblastoma Multiforme
GLA	: Gamma-linolenik asit
HDAC	: Histon deasetilaz
HOX	: Hidroperoksidaz
IFN	: İnterferon
IL	: İnterleukin (IL-5,IL-6)
KLA	: Konjuge linoleik asit

LA	: Linoleik Asit
LBP	: Lipit bağlayıcı protein
LO	: Lipooksijenaz
LT	: Lökotrien
MAP(K1)	: Mitogen-aktivated protein (kinaz1)
MMPs	: Matriks metalloproteinaz 3
MR	: Magnetik rezonans
MUFA	: Tekli doymamış yağ asitleri
NADPH	: Nikotinamide adenine dinukleotide fosfataz
NAG-1	: Non-steroidal ilaçları aktive eden gen-1
Na-K-ATPase	: Na-K- adenosine trifosfataz
NCAM	: Nöral hücre adezyon kuvvet molekülü
NF	: Nörofibromatozis
NF-1	: Nörofibromin-1
NF-Kb	: Major transkripsiyon faktörü
NK	: Doğal öldürücü lenfosit
PAF	: Trombositleri aktive eden faktör
PDGF	: Platelet derivelerinin büyüme faktörü
PG	: Prostaglandin
PK	: Protein kinaz(PKA, PKC)
PLA2	: Fosfolipaz A2
PLC	: Fosfolipaz C
PPAR	: Peroksizom proliferatör-aktive reseptör
PTEN	: Phosphatase and Tensin homolog
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
RB1	: Retinablastom 1 geni
ROS	: Serbest oksijen radikali
SFA	: Doymuş yağ asitleri
SV40	: Simian virus 40
SRS-A	: Anaflaksin yavaş etkili maddesi
SSS	: Santral sinir sistemi
TGFβ	: Tümör büyüme faktörü

TIMPs	: Metalloproteinaz doku inhibitörü
TNFα	: Tümör nekrosis faktör α
TX	: Tromboksan
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WHO	: Dünya sağlık örgütü
13S-HODE	: 13S-hidroksioktadekadienoik asit
15S-HEPE	: 15S-hidroksieikosapentaenoik asit
15S-HETE	: 15S-hidroksieikosatetraenoik asit
15S-HETrE	: 15S-hidroksieikosatrienoik asit

1. GİRİŞ

Beyin tümörleri; tüm hastalıklar içinde en dramatik türlerden biridir. ABD’de 1998–2002 yılları arasında 13000 kişi primer malign beyin tümöründen ölmüş ve 18000 yeni vaka teşhis edilmiştir (1). Bu sayı bütün malign tümörlerin %10-15’ini oluşturur ve tüm kanser ölümlerinin %2’sinden sorumludur. Ayrıca sistemik primer kanserlerin semptomatik intrakranial metastazı sonucu her yıl en az 100 000 kişi ölmektedir (2). Beyne en sık metastaz %50–60 oranında akciğerden sonra meme, cilt ve gastrointestinal sistemden olmaktadır (3–5).

Çocukluk çağıının en sık rastlanan ikinci malignitesini beyin tümörleri oluşturur (6,7). Erişkinlerde ise primer beyin tümörleri en sık 6. malignite olarak karşımıza çıkmaktadır (6, 8).

Her 100 bin kişiden yaklaşık 10’unda yeni beyin tumörü tanısı konulmakta, bu oran 80 yaşından sonra 100 binde 37’ye çıkmaktadır. Tüm intrakranial tümörlerin %40-45’ini gliomlar oluşturur (9). Yüksek dereceli malign glial tümör olan Glioblastoma Multiforme (GBM) bu oran içerisinde %80 gibi oranla önemli bir yer tutar (3).

Glial tümörler, mortalitesi ve morbititesinde yükseklik, görülme sıklığında artış nedeniyle araştırmacılar için öncelikli ilgi alanlarından biridir. Bu tümörlerin tedavi planlanmasında tümörlerin doğasının iyi tanımlanması önemlidir. Bu amaçla tanı kriterleri ve tümör derecelendirmesi açısından birçok belirteç tanımlanmıştır (10). Yağ asitleri ve tümör derecesi arasında ilişki olup olmadığı ise tartışılan diğer bir konudur (11).

Tümör oluşumunda yağ asitlerinin oynadığı roller yapılarındaki değişiklikler ile birlikte farklılık gösterir. N–6 poliansatüre yağların aynı kalorige kuvvetli olarak kanseri uyarıcı etkiye sahip olduğu belirlenirken, yine aynı kalorige n–3-poliansatüre yağların ise belirgin olarak koruyucu etkiye sahip oldukları öne sürülmektedir. Bu farklılıklar kısmen anlaşılmıştır. Çünkü yağ asitleri, prostoglandin sentez ve metabolizmasında farklı etkilere sahiptir. Yağ asitlerinin tümör oluşumuna neden olduğu dokularda da farklı etki mekanizmaları vardır (12).

Glial tümörlerde poliansature serbest yağ asitlerinin (PUFA) normal beyin dokusu ile karşılaştırıldığında arttığı bulunmuştur (13). Son derece doymamış yağ asitleri doğal olarak oluşan antitümoral ajanlardır (14). PUFA’lar hücre

proliferasyonunda ölümünde ve sinyal göndermede ikincil messenger gibi rol oynarlar (15). PUFA'ların insan gliomlarında in vivo'da tümör regresyonunu (16) ve in vitro'da gliom hücrelerinde apoptozisi uyardığı bildirilmiştir (17). Ayrıca gerek yağ asiti gerek metabolitlerinin, artan tümör derecesiyle orantılı olarak arttığı rapor edilmiştir. Fakat bu sonuçlar başka çalışmalarla desteklenmelidir (11).

Bu çalışmamızda tümör derecesi ile kan ve doku serbest yağ asiti düzeyi arasında nasıl bir ilişki olduğu, yağ asiti düzeyindeki değişiklikler kandaki serbest yağ asiti seviyesiyle ilişkili yoksa tümörün doğasından mı kaynaklanıyor? Sorularının cevabını araştırdık.

Çalışmamızda, glial beyin tümör dokusundaki ve kandaki serbest yağ asiti düzeylerini ölçerek tümör derecesi ve prognozla olan ilişkisini kurmak, böylece tedavi yaklaşımlarına ışık tutmak amaçlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Glial Beyin Tümörlerinin Sınıflandırılması

Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. Günümüzde sınıflama hemen hemen tamamen patolojiye dayanmaktadır. Beyin tümörleri ilk olarak 1829'da Cruveilhier tarafından makroskobik olarak tanımlanmış 1836'da ise Bressler tarafından mikroskobik olarak sınıflandırılmıştır (8).

Wirchow 1860'da beynin hücrelerarası matriksi olarak nöroglia'yı tariflemiştir. Wirchow, tümörlerin makroskobik ve mikroskobik özelliklerini gözlemleyip aralarında korelasyon kurulmasını sağlamış ve beyin tümörlerinin glial hücrelerden geliştiğini ileri sürmüştür (18).

Gliomaların sınıflamasını ise ilk olarak 1926 yılında Bailey ve Cushing yapmıştır (6,7). Sınıflamanın karmaşıklığından dolayı Kernohan yeni ve basit bir sınıflama geliştirmiştir (Tablo 1) (8,19). Daha önce tanımlanmış olan karmaşık histogenetik sınıflama basit 5 glial tümör kategorisine indirgenmiştir. 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 (Tablo 1) (8,19).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1993 yılında tümörlerin ortak sınıflandırmasını yayınlamış ve evre I-IV arasında tümörler benign'den malign'e doğru sınıflandırılmıştır (20). Bu sınıflama histopatolojik özellikler kadar yaşam süresi verilerine de dayanmakta idi. Bugün için en sık kullanılan sistem ise 2007 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan 1993'deki WHO sınıflandırmasıdır (Tablo 2) (21).

Tablo 1. Histopatolojiye Dayalı 4 Derecelendirme Sisteminin Tabloda Özeti (22).

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 —Fibriler astrositoma —Protoplazmik astrositoma —Gemiositik 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 2. Santral sinir sistemi glial tümörlerinin WHO 2007 histolojik sınıflandırması (23–25).

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)
-

1.1.2. Epidemiyoloji

Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malignitelerin %2'sini, çocukluk çağı malignitelerinin ise %20'sini oluşturlar (24). Bu yaş grubundaki bütün malignitelerinin %40-60'ını gliomlar teşkil etmektedir (25,26).

Gliomların görülme sıklığı 100 000'de 5-10 olarak saptanmıştır (27). Primer santral sinir sistemi tümörlerinin, ilk 15 yaşda yaklaşık %40-45'i, erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrositer kökenlidir. Astrositomlardan sonra en sık karşılaşılan tümör grubunu ise oligodendrogliomlar oluşturmaktadır (28-31).

Santral sinir sistemi tümörleri yaş dağılımı incelendiğinde, çocukluk çağında daha fazla görülmektedir. 20 yaşlarından 70 yaşına kadar giderek artan bir sıklık gösterir, 70 yaşından sonra tekrar sıklığı azalır (31). Görülme sıklığı açısından bütün yaş grupları içinde erkeklerde kadınlara göre hafif bir yükseklik saptanmıştır (32).

Histopatolojik tiplerine göre görülme sıklığı incelendiğinde, çocukluk çağı beyin tümörleri ile erişkinlerdeki beyin tümörleri arasında belirgin farklılıklar vardır. Çocukluk çağında düşük dereceli glial tümörler, erişkinde ise yüksek dereceli glial tümörler daha sıktır (33,34).

İnsidans çalışmaları, yıllar içinde santral sinir sistemi tümörlerinin sıklığında hafif bir artış olduğunu göstermektedir. 1985 ile 1995 yılları arasında istatistiksel olarak %0,9 luk bir artış olduğu görülmüştür (35). Bu artışın nedeni olarak çevresel faktörlerin etkisi tartışılmakla beraber bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) incelemelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının tanıyı kolaylaştırmasıyla ilgisi olabilir (30,36,37).

Glioblastoma Multiforme (GBM) ve Anaplastik Astrositom (AAs) gelişmesi için ailevi yatkınlık ya da tanımlanabilir bir çevresel etken olması gerekmez, sporadik olarak ta ortaya çıkabilir, yâda düşük dereceli astrositomlardan zamanla progresyon sonucu GBM gelişebilir. Bu gelişim kromozom 10 ve 17'de yerleşim gösteren tümör supresör genlerin kademeli kayıplarından ileri gelmektedir (38, 39). Kromozom kayıplarıyla tümör büyümesi ve heterojenitesi artar ve bunlarda onkojenlerin aktivasyonuna yol açar (40). Primer ve sekonder GBM'lerin genetik profilleri farklıdır. Primer GBM'ler PTEN mutasyonu, p16 delesyonu, epidermal büyüme faktörünün (EGF) mutasyonu ve aşırı salınımı ile biriktirir. Sekonder GBM'lerde ise sıklıkla p53 mutasyonları ve platelet derivelerinin büyüme faktörünün (PDGF) fazla

salınımı gözlenmektedir ve bunun reseptörü de PDGF receptor α 'dır (41, 42). Tüm bu bulgular glial tümörlerde genetik bir köken olduğunu gösterir (43). Santral sinir sistemi tümörleri yaş, cins ve zaman içinde insidans oranlarında değişkenlik gösterdiği gibi popülasyonlar arasında da farklılıklar vardır (44). Japonya'da, ABD'den yaklaşık 3 kat daha az primer beyin tümörü görülmesi glial tümör gelişiminde genetik ve çevresel etkenlerin önemli rolü olduğunu desteklemektedir (45). Aynı zamanda tüm Asya'da da SSS tümör sıklığının azlığı genetik ve çevresel etkenlerinin rolünü işaret eder (44).

Aynı ülkede yaşayanlar arasında, beyaz ırkda SSS tümörü sıklığı siyah ırka göre belirgin olarak daha fazla görülmüştür (44). SSS tümörlerine bağlı ölüm oranı 100 000 de 4.2 olarak tespit edilmiş, erkekler için ölüm oranı 5.1, kadınlar için 3.5 olduğu görülmüştür (46). Geçirilen kafa travmaları da beyin tümörü etiolojisinde suçlanmıştır (47).

1.1.2.1. Genetik ve Ailevi Yatkınlık

Ailevi tümör sendromları (Nörofibromatozis (NF), Ataksiya Teleanjiektezi, Turcot sendromu gibi) artmış bir SSS tümörü sıklığı ile birliktelik gösterir (48). NF hastalarında pilositik astrositom gelişme riski yüksektir. NF-1(nörofibromin-1) geni kromozom 17'de lokalizedir ve p21 ras geninin proliferatif fonksiyonunu antagonize etmektedir (28).

Fakomotozlu çocukların glial tümöre yakalanma açısından daha yüksek riske sahip oldukları ortaya konmuştur (22, 29). NF'li çocuklarda %70 gliom (49) ve bunlarında %35'inde optik gliom gelişmektedir (46). Subependimal dev hücreli astrositom ile tuberoskleroz ilişkisi saptanmıştır (50). Aile içi birliktelikte etiolojide rol almaktadır (51).

Ependimomlarda 22. kromozom kaybı olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (52). Bazı genetik çalışmalarda GBM'lerde 9 ve 10. kromozomlarda kayıp olduğu bildirilmiştir (53, 54). EGFR gen genişlemeleri GBM'lerde %50 oranında görülmüştür ve görülen tümörün evresi en az 3 olarak tespit edilmiştir. P53'ün rolü genetik stabiliteyi sağlamaktır. Multipil mutasyonlar olursa genetik insitabilite ve bunun sonucunda da yüksek maligniteli glial tümörler gelişir (28). Gliomlarda %60 oranında hücre siklusunun G1-S fazını kontrol eden genlerde

(RB1/CDK4/CDKN2A) defekt vardır ve GBM’de %90, AAs’da %88 oranında p53 yolunda anormallik vardır (44).

1.1.2.2. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler içinde en iyi ortaya konulan faktör radyasyondur. İntrauterin dönemde, çocukluk çağında ya da erişkin çağda radyasyona tedavi veya tanısal amaç ile maruz kalanlarda SSS tümörleri sıklığının artmış olduğu rapor edilmiştir (55).

Hayvan deneylerinde yüksek doz radyasyon verilerek GBM geliştirilebilmiştir (56). Doğurganlık etiolojide suçlanmış ama birlikteliği kanıtlanamamıştır (57).

İnfeksiyonlardan tüberküloz ve toksoplazma gondi ile yüksek evreli glial tümörler arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. SV40 virus ile epandimom ilişkisi olduğu ortaya konmuştur (58, 59).

Sigaranın pasif ya da aktif içiciliği ile SSS tümörlerinde artış gösteren çalışmalar olmakla birlikte, kanıtlanmış bir birliktelik gösterilememiştir (60).

Hamileliğinde nitrozaminli gıda ile beslenen ve uyuşturucu kullanan annelerin çocuklarında astrositom gelişme riski vardır (61). Allerjik durumu olan ve yüksek serum IgE düzeyine sahip hastalar ise düşük gliom riski taşır (1).

1.1.3. Beyin Tümörlerinin Evrelendirilmesi

Bir tümörün evresi malignite derecesini gösterir. Tümörün evrelenmesi histopatolojik değerlendirme ile mümkündür. Evrelemede Daumas-Douport’un ortaya koyduğu evreleme sistemi (9) ve WHO’nun evreleme sistemi (14) kullanılır (Tablo 3).

Tablo 3. Daumas-Douport Evreleme;

Histopatolojik bulgular	1.Derece	2.Derece	3.Derece	4.Derece
Nükleer atipi	-	+	+	+
Mitoz	-	-	+	+
Endotelyal proliferasyon	-	-	-/+	+
Nekroz	-	-	-	-/+

Tümörün evresi aşağıda belirtilen kriterlerin bazıları ya da tamamı kullanılarak mikroskopik görünümü ile belirlenir.

- Normal hücreler ile benzerlik (atipi)
- Büyüme hızı (mitotik indeks)
- Kontrolsüz büyümeyi gösteren bulgular
- Tümörün santral kesiminde ölü tümör hücreleri (nekroz)
- İnvazyon ve/veya yayılım potansiyeli
- Vaskülarite.

WHO Evreleme Sistemi

Evre 1.

Yavaş büyüyen hücreler

Normale yakın mikroskopik görünüm

Düşük malignite

Survey genellikle uzun

Evre 2.

Görece yavaş büyüyen hücreler

Anormal mikroskopik bulgular

Komşu normal dokuyu invaze edebilir

Daha yüksek evreli olarak nüks edebilir

Evre 3.

Aktif anormal hücre yapımı

Belirgin anormal mikroskopik bulgular

Komşu normal dokuda infiltrasyon

Genellikle daha yüksek evreli olarak nüks etme eğilimi

Evre 4.

Hızlı anormal hücre yapımı

İleri derecede anormal mikroskopik bulgular

Hızlı büyümeyi sürdürebilme için neovaskülarizasyon

Santral kesimde nekroz.

1.1.3.1. Astrositer Tümörler

Astrositik tümörler, intrakranial tümörlerin en sık görülenidir ve primer beyin tümörlerinin %60'dan fazlasını oluşturur. En sık görülme yeri serebral hemisferlerdir. Görülme insidansı bölgeler arasında farklılık göstermektedir (62).

Düşük dereceli astrositomlar 2'ye ayrılır.

1. Diffüz infiltran astrositer tümörler: Makroskopik görünümünün ötesinde bir diffüz infiltrasyon gösterirler. Belirgin oranda da anaplastik progresyon gösterirler.

2. Daha iyi sınırlı astrositomların özel varyantları: Genellikle iyi sınırlıdır ve komşu beyin dokusuna sınırlı infiltrasyon gösterirler ve sıklıkla anaplastik progresyon göstermezler.

Diffüz tipteki astrositomlar artan anaplazi oranına göre sınıflandırılırlar. İnsidans olarak WHO evre II (astrositom) %14.34, WHO evre III (AAs) %13.14, WHO evre IV (GBM) %72.11 (63).

1.1.3.1.1. Pilositik Astrositom (WHO Evre I)

Düşük evre glial tümörlerin alt grubudur. En sık çocuk ve genç yaştaki erişkinlerde görülürler. Tüm intrakranyal glial tümörler içinde %4-5'i, çocukluk çağı beyin tümörlerinin ise %15'ini teşkil ederler (64).

Pilositik astrositomlar genellikle orta hat yapılarında yerleşim gösterirler. Serebellum (%12-%18), serebral hemisfer (%8-%20), 3. Ventrikül çevresi ve optik yollar (%3-%5) daha sık görülen bölgelerdir (65–67).

Klinik semptomları diğer glial tümörlerdekinden farklılık göstermez. MR incelemede, tipik olarak iyi sınırlı etraf normal dokuya invazyon göstermeyen, T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlar olarak gözlenirler. Peritümoral ödem, kalsifikasyon genellikle görülmez, kanama da nadirdir (68, 69).

Pilositik astrositomlu hastalarda, total rezeksiyon sonrası beklenen 10 yıllık yaşam süresi %100'e ulaşmaktadır. Subtotal rezeksiyon sonrası ise beklenen 10 yıllık yaşam süresi %85'e düşmektedir (69).

1.1.3.1.2. Astrositom (WHO Evre II)

Hemisferik glial tümörlerin %20-30'unu oluştururlar ve 20–50 yaşlar arasında daha sık görülürler.

Karakteristik yerleşim bölgeleri frontal ve temporal bölgelerdir. Pediyatrik yaş grubunda en sık posterior fossa ve ponsa yerleşir. Bilgisayarlı tomografide karakteristik olarak iyi sınırlı, kontrast tutmayan, izodens veya hipodens, etrafında az

miktarda ödem alanı bulunan tümörler olarak izlenirler. Kalsifikasyon %10–20 oranında görülür (69–71).

Diffüz infiltran astrositer tümörlerde tanımlanan histopatolojik tipler şunlardır.

- 1) Fibriler astrositom
- 2) Gemisitositik astrositom
- 3) Protoplazmik astrositom

Evre II astrositer tümörler içinde her 3 hücre tipi de belli oranlarda bulunur ve önde gelen hücre tipine göre tümör sınıflandırılır. En sık görülen fibriler astrositik tümörlerdir. Gemisitositik astrositom evre II astrositer tümörlerin 20'sini oluşturur, sıklık açısından 2. sıradadır. Gemisitositik astrositomların prognozu diğerlerine göre daha kötüdür. Protoplazmik astrositer tümörler ise oldukça nadir olup tüm infiltran astrositomların %1'ini oluşturur (72).

Fibriler astrositomlar değişken miktarda gliofibriler matriks içerirler.

Protoplazmik astrositomlarda zayıf fibriller matriks, yıldızsal şekilli hücreler vardır (72, 73).

Diffüz infiltran astrositomlar zamanla, fibriler astrositik tümörler ise %80'e varan oranda AAs'a progresyon gösterir (72).

Düşük dereceli glial tümörlerde genç yaş, geniş rezeksiyon uygulanmış olması, yüksek Karnofsky performansı, BT veya MR'da kontrast tutumu, operasyon öncesi semptomların süresinin uzun olması iyi prognozün göstergeleridir (74).

Düşük dereceli glial tümörlerde ortalama yaşam süresi 57 ay, derece 1–2 de 56 ay, derece 3 tümörlerde 10 ay ile 39,4 ay arasında değiştiği gösterilmiştir (63).

1.1.3.1.3. AAs ve GBM (WHO Evre III ve IV)

Glioblastoma Multiforme (GBM), kötü diferansiye astrositlerden oluşan en malign astrositik tümördür. Histolojik olarak; sellüler pleomorfizm, nükleer atipi, belirgin mitotik aktivite, vasküler trombozis, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz görülür. Patolojik tanı için mikrovasküler proliferasyon ve nekroz görülmesi gerektiği klinik çalışmalarla ortaya konmuştur (75,76). Prognoz çok kötü olup tüm agresif tedavilere rağmen hastaların yaklaşık %50'si ilk 1 yıl içinde ölmektedir (67). Primer malign gliomlu 65 yaş ve üzeri olanların yalnız %2'si, 45 yaş ve altında olanların yalnızca %30'u 2 yıl veya daha az yaşar (1).

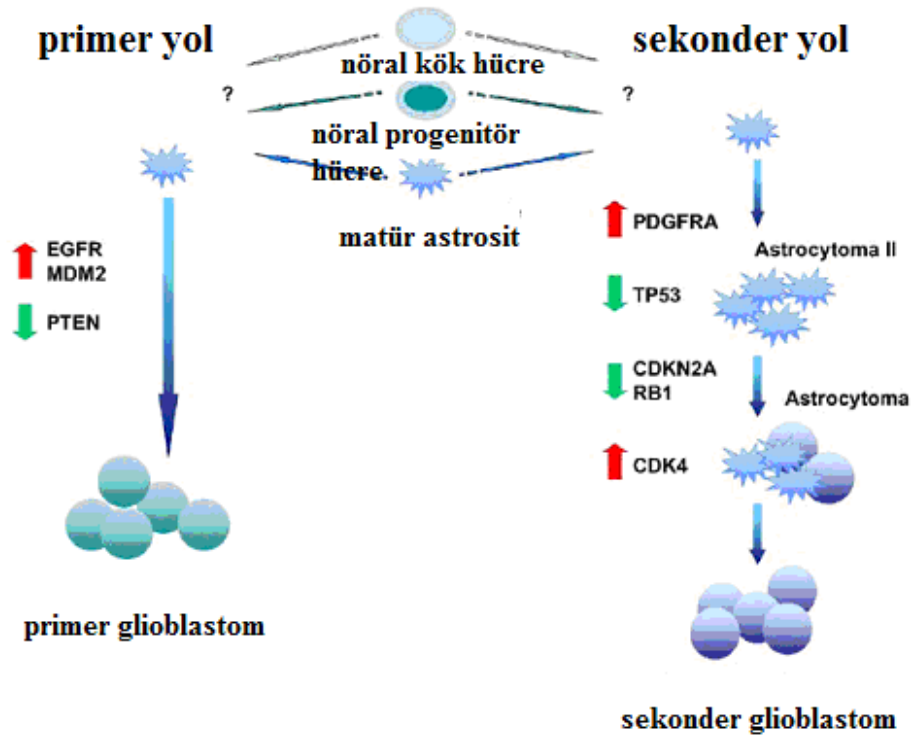
Anaplastik Astrositoma (Aas)'ların yaş ile yerleşim alanları değişkenlik göstermektedir. 25 yaş altında AAs'ların 2/3'ü serebellum da iken, 25 yaş üzerinde ise % 90 serebral yerleşim gösterirler (27, 77, 78).

Glioblastoma Multiforme (GBM)'nin tüm primer beyin tümörleri içindeki oranı % 25–30 olarak tespit edilmiştir (32). AAs'un tüm beyin tümörleri içindeki oranı % 15–20 dir (79).

Erişkin yaş grubu ele alındığında primer beyin tümörlerinin yarısından fazlasını GBM oluşturur. ABD'de GBM hastaları teşhis edildiğinde 55 ve 74 yaşları arasında olup, AAs veya diğer astrositomaların ise ortalama görülme yaşı 50'dir (77, 78, 80, 81).

Çocuklardaki gliomların %6–10'unu AAs ve GBM oluşturur (82). Çocuklardaki AAs ve GBM'ler yetişkiye nazaran daha kötü prognoza sahiptirler (83). Yüksek dereceli astrositomlu çocukların ortalama yaşam süresi 15–42 ay'dır (84). AAs infiltratif bir lezyon olup astrositomlar ve GBM arasında ara grubu oluşturur (WHO derece III). Vakaların %65-75'i düşük dereceli astrositomların dedifferensiasyonu sonucu gelişir, bu progresyon süresi en az 1 en çok 10 yıl olup ortalama 4–5 yıldır (85).

Glioblastoma Multiforme (GBM)'ler, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır (Şekil 1).Yaklaşık %10 GBM prekürsör lezyon olmadan (De novo) gelişir. Bunlarda EGFR gen ekspresyonu sekonder formdan çok yüksektir (28).



Şekil 1. Primer ve sekonder glioblastom gelişiminin şematik görünümü. Tümör gelişiminde rol oynayan tümör supressör ve onkogenler, aktivatörler (kırmızı) ve inhibitörler (yeşil) ile gösterilmiştir (Nupponen NN, Current Diagnostic Pathology 2006;12: 394–402)’den alınmıştır (84).

Sekonder GBM, WHO sınıflamasına göre derece II diffüz astrositom veya AAs’lardan gelişir. Primer GBM ise, sıklıkla malign öncü lezyon olmaksızın kısa bir klinik öyküyü takiben gelişir ve WHO sınıflamasına göre derece IV’tür (87).

Primer GBM daha yaşlılarda ve şikayetlerin kısa sürede ortaya çıktığı bir klinik tabloyla karşımıza çıkarken (olguların %50’sinde 3 aydan kısa klinik), sekonder GBM, daha gençlerde ve genellikle aylar veya yıllar süren klinik şikâyetler ile başvururlar (88). GBM ve AAs erkeklerde kadınlara göre, beyaz ırkta da siyah ırka göre bir miktar daha sıktır (44).

1.1.3.2. Oligodendroglial Tümörler

Oligodendroglial hücrelere benzeyen hücrelerce oluşturulan diffüz infiltratif bir tümördür. WHO sınıflamasına göre derece 2 düzeyindedir. Tüm SSS tümörlerinin %3.2’sini oligodendroglial tümörler oluştur ve bunun da %28.2’si anaplastik oligodendroglom’dur (10, 89). Derece 3 olduğunda, anaplastik oligodendroglom

adını alır. Hem astrositik hem oligodendrositik hücrelerden kaynaklanan tümörlere oligoastrositom denir. 3. ve 4. onyıda sık görülen oligodendrogliyal tümörlerin, çocuklardaki oranı %7.5 olup bu tüm çocukluk beyin tümörlerinin %1'idir (90, 91). Anaplastik oligodendrogliom ise 4.-5. onyıda daha siktir (90). Histopatolojisinde sahanda yumurta ve damar yapılanmasında kümes ağı görünümü saptanır (92). Damar yapılanmasının tipi ile prognoz arasında belirgin bir ilişki vardır (93).

1.1.3.3. Ependimom

Beyin ventriküllerinin iç yüzünde ve omuriliğin santral kanalına uzanan ependimal hücrelerden kaynaklanır (94).

Ependimomalar çocukluk çağı tümörlerinin %5 ile 10'unu ve ilk 3 yaş dönemdeki çocukluk çağı tümörlerinin ise %30'unu kapsarlar (95). Tüm intrakranial tümörlerin %1,2 ile %7,8'sini oluşturan ependimomalar pediatrik yaş grubunda erişkine göre daha sık görülürler (96, 97).

Erişkinlerde, genç yaşta (45 yaşından önce) görülme eğilimindedirler (94). Supratentorial yerleşimliler sıklıkla trigon bölgesindeki ventrikül duvarıyla ilişkilidir (96-98).

Anaplastik ependimomalar histolojik olarak artmış selülarite, çeşitli derecelerde hücre, nükleer atipi, belirgin mitotik aktivite artışı ve sık endotelial proliferasyonun bulunmasıyla tanımlanırlar (99).

İnfratentorial tümörlerde mitoz ve yüksek hücre yoğunluğu ile kötü prognoz arasında ilişki mevcuttur (98). Supratentorial lezyonlarda önemli prognostik faktör mitotik indekstir (100). Anaplastik ependimomalarda rekürrens oranı %68'dir (101).

Ependimomalar çocukluk yaş grubunda genellikle infratentorial yerleşimli olmalarına rağmen erişkinlerde daha çok supratentorial alana yerleşirler (97, 102).

Yavaş büyüyen, nadiren anaplastik değişim gösteren ependimomalar tedavi sonrası %80'lere varan oranlarda tekrarlayabilen lezyonlardır (94, 97). Tedavide tümör rezeksiyonuna ek olarak BOS yoluyla yayılıma karşı radyoterapi uygulanmaktadır (96,103). Anaplastik formda kemoterapi de eklenebilir. Çocuklarda prognoz kötü olmakla birlikte spinal ependimomlarda prognoz oldukça iyidir (104).

1.4. Glial Tümörler ve Serbest Yağ Asitleri

1.4.1. Lipidler

1.4.1.1. Tanım ve Lipidlerin Fonksiyonları

Başlıca karbon (C), hidrojen (H) ve oksijen (O) atomlarından oluşan, suda çözünemeyen ancak organik çözücülerde çözünebilen biyomoleküllerdir (105).

Lipidlerin, insan organizmasında, depo ve yapısal fonksiyonu önemlidir. Trigliseridler, enerji yedeğini oluşturmak üzere depolanırlar ve depo lipidler olarak bilinirler. Membranların ve steroid hormonların, vitamin D gibi bazı önemli maddelerin yapısını oluşturan fosfolipidler, glikolipidler ve kolesterol, yapısal lipidler olarak bilinirler (106).

Lipidler suda çözünemediklerinden kimyasal olarak farklı bileşiklerdirler; bu nedenle biyolojik fonksiyonları da çeşitlilik gösterir.

1) Nötral yağlar (trigliseridler) enerji için başlıca yakıt deposudur.

2) Fosfolipidler ve steroller biyolojik membranlarda yapı taşları olarak görev yaparlar.

3) Az miktarda bulunan diğer lipidler, enzim kofaktörleri, elektron taşıyıcıları, ışık absorbe eden pigmentler, emülsifiye edici ajanlar, hormonlar ve intrasellüler haberciler olarak çok önemli fonksiyonları sürdürürler (105).

1.4.1.2. Lipidlerin Ortak Özellikleri

Lipidler, biyolojik kaynaklı organik bileşiklerdir. Lipidlerin yapılarında C, H, O bulunur; ayrıca azot (N), fosfor (P), kükürt (S) gibi elementler de bazı lipidlerin yapısına girerler; O miktarı, C ve H atomlarına oranla daha azdır. Temel yapı taşları yağ asitleri olan lipidler yağ asiti esteridir, kendileri de esterleşebilir (107).

Lipidler, suda çözünmez, apolar veya hidrofob özellik gösterir. Yapılarında hidroksil ve karboksil grupları bulunan, hidrofilik özelliği fazla miktarda olan lipidler suda kısmen çözünebilirler. Lipidler, kloroform, eter, benzen, gibi organik çözücülerde çözünebilirler. Lipidlerin enerji değerleri yüksektir; ancak yanma için karbonhidrat ve proteinlerden daha fazla oksijene gereksinim gösterirler (107–109).

1.4.2. Yağ Asitleri

Serbest yağ asitleri terimi sadece tanımlamadır, genellikle kanda albumine bağlı halde taşınır, doğal ortamda ise ester ya da amid bağları kurmuştur (110).

Yağ asitleri, hidrokarbon zincirli monokarboksilik organik asitlerdir. Doğal yağlarda bulunan yağ asitlerinin karbon atomu sayısı çifttir. Yağ asitlerinin yapısında yer alan hidrokarbon zinciri karbonları, karboksil karbonundan itibaren isimlendirilir; karboksil karbonuna komşu ilk karbon atomuna alfa (α) karbon, ikinciye beta (β) karbon, üçüncüye gamma (γ) karbon denir; en sonda yer alan metil grubunun karbonu ise omega (ω) karbon ya da n karbon olarak isimlendirilir (110–112).

1.4.2.1. Yağ Asitlerinin Sınıflandırılmaları

1.4.2.1.1. Doymuş (Satüre) Yağ Asitleri

Hidrokarbon zincirleri çift bağ içermeyen ve dallanmamış olan yağ asitleridirler (2: 0 demek 2 karbonlu, çift bağ yok) (Tablo4).

Tablo 4. Doymuş yağ asitleri, karbon sayısı, kaç çift bağ olduğu ve çift bağın hangi band'da olduğu gösterilmiştir (Koolman J, Color Atlas of Biochemistry, 2nd edition'dan alınmıştır) (113).

Doymuş yağ asitleri			
İsim	Karbon sayısı	Çift band sayısı	Çift bant yeri
Formic acid	1:0	0	
Acetic acid	2:0	0	
Propionic acid	3:0	0	
Butyric acid	4:0	0	
Valerianic acid	5:0	0	
Caproic acid	6:0	0	
Caprylic acid	8:0	0	
Capric acid	10:0	0	
Lauric acid	12:0	0	
Myristic acid	14:0	0	
Palmitic acid	16:0	0	
Stearic acid	18:0	0	
Oleic acid	18:1; 9	1	
Linoleic acid	18:2; 9,12	2	
Linolenic acid	18:3; 9,12,15	3	
Arachidic acid	20:0	0	
Arachidonic acid	20:4; 5,8,11,14	4	
Behenic acid	22:0	0	
Erucic acid	22:1; 13	1	
Lignoceric acid	24:0	0	
Nervonic acid	24:1; 15	1	

En basit doymuş yağ asiti, 2 karbona sahip asetik asittir. Doymuş yağ asitleri, iki karbonlu monokarboksilik asit olan asetik asit üzerine kurulmuş olarak tasarlanabilirler. Doymuş yağ asitlerinin 2–6 karbonluları kısa zincirli, 8-12 karbonluları orta zincirli, daha fazla karbonluları uzun zincirli olarak tanımlanır (114). Doymuş yağ asitlerinin karbon sayısı 10 ve daha az olanları oda sıcaklığında sıvı ve uçucudur; diğerleri katı yağlardır (111, 115).

1.4.2.1.2. Doymamış (Ansatüre) Yağ Asitleri

Hidrokarbon zincirinde bir veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitleridirler, tek çift bağ içeriyorsa monoansature, birden fazla çift bağ içeriyorsa poliansature yağ asiti denir (111,116).

Organizma için önemli doymamış yağ asitleri tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Doymamış yağ asitleri, karbon sayısı, kaç çift bağ içerdikleri ve çift bağların kaçınıcı karbondaki gösterilmiştir.

Yağ Asitinin adı	Karbon İskeleti	Yapı Formülü
Miristoleik asit	14:1Δ ⁹	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH
Palmitoleik asit	16:1Δ ⁹	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH
Oleik asit	18:1Δ ⁹	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH
Vaksenik asit	18:1Δ ¹¹	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₉ COOH
Nervonik	24:1Δ ¹⁵	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=(CH ₂) ₁₃ COOH
Linoleik asit	18:2Δ ^{9,12}	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH
Linoleenik asit	18:3Δ ^{9,12,15}	CH ₃ CH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH
Aroşidonik asit	20:4Δ ^{5,8,11,14}	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CHCH ₂ CH=CH(CH ₂) ₃ COOH

Poliansatüre yağ asitleri, içerdikleri çift bağ sayısına göre dienoik, trienoik, tetraenoik yağ asitleri olarak adlandırılır. Eğer yağ asitlerinin karbon zincirlerindeki karbonların numaralandırılması, karboksil grubundan başlamak yerine ω karbonu olarak adlandırılan metil karbonundan başlamak suretiyle yapılırsa ω-3, ω6 yağ asitleri gibi isim verilir (117,118).

İnsan vücudunda en fazla bulunan yağ asitleri: %45–50 oleik asit, %25–27 palmitik asit, %7 palmitoleik asit, %8 linoleik asit (LA) ve linolenik asit, %6 stearik asit, %2 araşidonik asit (AA) ve daha yüksek poliansatüre yağ asitleridir. LA, linolenik asit ve AA insanlar için esansiyeldirler yani vücutta sentez edilmezler; besinlerle dışarıdan alınmaları gerekir (117–119).

Zarların yapısında yer alan doymamış yağlar zar için avantaj sağlar. Çünkü sis konumundaki çift bağlar birbirine yakın konumdaki moleküllerin paketlenmesini önleyerek zarın akışkanlığını sağlar. Zarın akışkanlığının sağlanması zara esneklik ve geçirgenlik özelliği kazandırır (120).

1.4.2.1.3. Ek Gruplu Yağ Asitleri

Hidrokarbon zincirlerinde hidroksil grubu veya metil grubu gibi ek gruplar içeren yağ asitleridirler. Örnek: Beyin glikolipidlerinden serebronik asit, nervonik asit (114).

1.4.2.1.4. Halkalı Yapılı Yağ Asitleri

Hidrokarbon zincirleri halkalı yapı oluşturmuş olan yağ asitleridirler (146).

Serbest yağ asitleri; yağ dokusundaki trigliseritlerin hidrolizi ve plazma trigliseritlerinin dokulara alınımı sırasında lipoprotein lipaz'ın etkisi ile oluşur. Plazmada albumine bağlı olarak taşınırlar (121,122).

Yağ asitlerinin sentezindeki ana yol *De Novo* (lipogenez) yoldur ve sitozolde gerçekleşir. Bu sistem karaciğer, beyin dâhil birçok dokuda bulunur. Lipogenez hızını düzenleyen ana faktör ise beslenmedir (122–124).

1.5. Sinir Dokunun Biyokimyasal Yapısı ve Lipitler

Sinir doku büyük miktarda su içerir. Ancak yaşlanmayla sinir dokunun su içeriği azalır. İnsan beyninin kuru ağırlığının hemen hemen yarısı lipid yarısı proteindir. Periferik sinir sisteminde ganglion hücrelerinin çevresini ve aksonları saran miyelin kılıfının kuru ağırlığının %70–80 kadarı lipit ve %20–30 kadarı ise proteindir (107,125).

Sinir doku lipidlerinin çoğunu fosfolipidler oluşturur, ayrıca serbest kolesterol, sulfatit ve glikolipid sinir dokuda bulunmasına rağmen trigliserid bulunmaz. Miyelinin yapısında kolesterol/fosfolipid/glikolipid molar oranları 4/3/2 şeklindedir. Miyelinin yapısındaki en önemli fosfolipid fosfatidil etanolamin, en önemli glikolipid ise serebroziddir (Şekil 2) (105,125).

1.5.1. Fosfolipidler

Fosfolipidler fosfat içeren lipidlerdir, fosfatidler olarak da bilinirler. Fosfolipidler, molekül yapılarındaki alkol türüne göre fosfogliseridler (gliserofosfolipidler) ve fosfosfingozidler (sfingomiyelinler) olmak üzere iki grupta incelenirler (120).

1.5.2. Fosfogliseridler (Gliserofosfolipidler)

Fosfogliseridler fosfatidik asit türevleridirler. Fosfatidik asitin kolin ile oluşturduğu fosfogliserid, *fosfatidilkolin* (lesitin)'dir. Lesitin yapısındaki yağ asitlerinin %50'sini oleik asit, LA ve AA oluşturur. Lesitin dipalmitil lesitin şekli yüzey aktif bir maddedir. Fosfatidik asitin serin ile oluşturduğu fosfogliserid, *fosfatidilserin*'dir. Fosfatidil serin kanın pıhtılaşmasında rol oynar. Fosfatidik asitin etanolamin (kolamin) ile oluşturduğu fosfogliserid, *fosfatidiletanolamin* (kefalin, sefalin)'dir. Fosfatidiletanolamin başta beyin'de olmak üzere tüm vücut dokularında bulunur. Özellikle sellüler membranların yapısında yer alır, trombosit agregasyonunu artırıcı etki gösterir, pıhtılaşmada rol oynar (105,107).

Fosfatidik asitin inozitol ile oluşturduğu fosfogliserid, *fosfatidilinozitol*'dür. Fosfatidilinozitol-1,4,5-trifosfat (PIP3) hücre içi haberci olarak bilinmektedir. OH grubuna eter bağı ile α Gliserolün palmitaldehit veya stearilaldehit gibi yağ asiti aldehidi bağlanmasıyla *plazmalojenler* adı verilen bileşikler oluşur. Plazmalojenler beyinde, miyeline, kalp ve iskelet kaslarında bulunurlar. Plazmalojenlerin oksidoredüksiyon olaylarında görevli oldukları düşünülmektedir (107,126,127).

1.5.3. Fosfosfingozidler (Sfingolipidler)

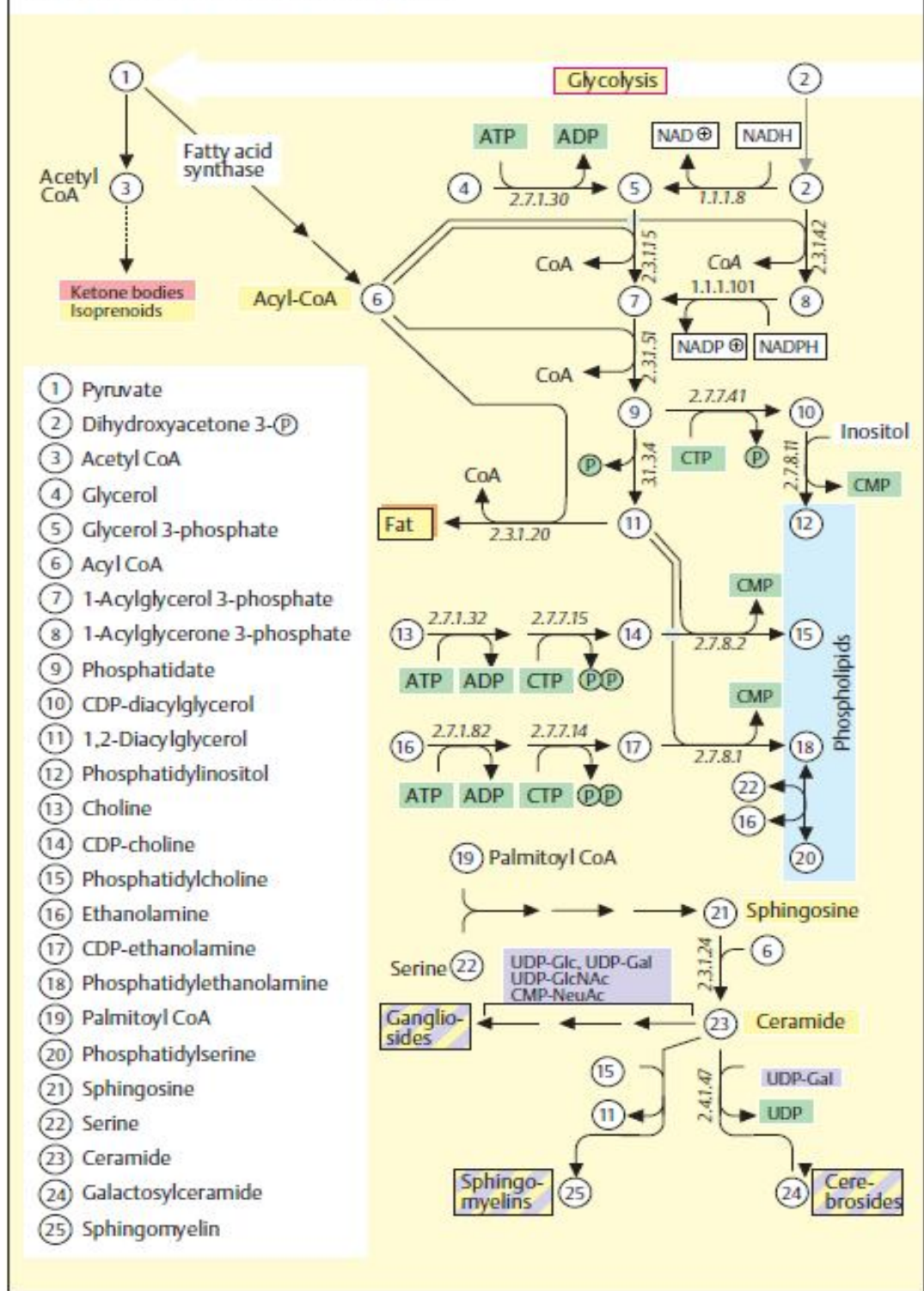
Sfingolipidler, gliserol yerine sfingozin içeren bileşik lipidlerdir. Sfingozinin yapısına bir yağ asiti bağlanması suretiyle *seramid* oluşur. Seramiden diğer sfingolipidler oluşur. Seramide fosforilkolin bağlanmasıyla *sfingomiyelin* oluşur. Sfingomiyelinin yapısındaki yağ asiti türleri, sfingomiyelinin bulunduğu yere göre değişir. Santral sinir sistemindeki sfingomiyelinin yapısındaki yağ asitleri stearik asit, lignoserik asit, nervonik asittir. Sfingomiyelinler esas olarak plazma membranlarında bulunurlar. Beyin ve sinir dokusunda bol miktardadırlar. Miyelinli nöronların

aksonlarını saran ve izole eden miyelin kılıf iyi bir sfingomiyelin kaynağıdır. Yapılarında seramide bağlı olarak karbonhidrat içeren sfingolipidler *glkolipidler* (glikosfingozidler)'dir. Seramide bağlı olarak D-glukoz, D-galaktoz, N-asetil-D-galaktozamin gibi 1–6 (bazen daha fazla) şeker ünitesi içeren glkolipidler *nötral glkolipidler* olarak tanımlanırlar. Nötral glkolipidler plazma membranının dış yüzünde büyük miktarda bulunur (105,107).

1.5.4. Ganglioidler

Bir molekül N-asetilnöraminik asit içeren oligosakkaritlerin UDP ile taşınarak serebrozidlere eklenmesi suretiyle meydana gelirler. Ganglioidler sinir dokuda ve özellikle beynin gri maddesinde, hücre zarlarının dış yüzeylerinde, eritrositlerin stromasında bulunur. İnsan beyninin gri maddesindeki membran lipidlerinin yaklaşık %6'sını ganglioidler oluşturur (114).

A. Biosynthesis of fats and membrane lipids



Şekil 2. Membran lipidleri ve serbest yağ asitlerinin sentezi. Prüvat'ın yağ asit sentaz ile yıkımıyla fosfolipid, gangliosid, sifingomiyelin, serebrozid ve ara ürünlerin oluşum şeması (Koolman J, Color Atlas of Biochemistry, 2nd edition) (113).

1.5.5. Serbest Yağ Asitleri ve Kanser

Gröndland Eskimoları'nın kanser gibi pek çok hastalığa karşı dirençli oldukları belirlenmiştir (128–130). Nedeni ise doymamış yağların Eskimolar tarafından yaygın olarak tüketilmesidir (58). ω serisi PUFA'lar, birinci çift bağın yerine göre dört alt gruba ayrılır. N-3, n-6, n-7, n-9 gibi. N-3 ve n-6 hariç diğerleri ya diyetle alınır ya da n-3 ve n-6 metabolizmasıyla oluşur. Birden fazla çift bağ içeren, çift bağların hidrojenlerle sature edilemediği yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir. N ucundan ilk çift bağ 6. karbondan olanlara (n-6= ω -6), N ucundan ilk çift bağ 3 karbondan olanlara (N-3= ω -3) yağ asitleri denir. ω -7 ve ω -9 diğer üyelerdir. İnsanlar ω yağ asitlerinin sentezini yapamadıklarından bu yağ asitlerini dışardan almak zorundadır. ω -yağ asitleri hücre membranının fosfolipid yapısında bulunurlar ve çok sayıda enzimin substratı olarak görev alırlar. Bu yüzden bunlara esansiyel yağ asitleri denir (131,132).

İnvitro hayvan çalışmalarının sonuçları göstermiştir ki;

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA):

1. Hücre membran fosfolipidlerini regüle ederler,
2. Hücresel fonksiyonları modifiye ederler ve tümör hücrelerinin motilitesini azaltarak invazif potansiyellerini yok ederler,
3. Tümör hücreleri üzerine direk toksik etki yaparlar,
4. Modifiye olmuş tümör hücrelerini kemoterapötiklere ve radyoterapiye daha çok sensitif hale getirirler,
5. Radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarında normal hücre için koruyucu etki yaparlar,
6. Tümör için sitotoksik etki yaparken normal hücreye ya hiç sitotoksik etki yapmaz ya da çok az yaparlar (133).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile oluşan sitotoksite de lipid peroksidasyonunun anahtar rol oynadığı ile ilgili 4 çeşit deney yapılmıştır.

1. Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile beslenmiş insan meme kanseri hücrelerinde hidroksiperoksid yıkım ürünlerinin ve superoksid redikallarının seviyesi insan deri fibroblastları veya normal simian böbrek hücrelerindeki seviye ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak bu toksik ürünlerin en yüksek konsantrasyonları kanser hücrelerinde bulunmuştur (183).

2. Gamma-linolenik asit (GLA) ile beslenmiş meme kanseri hücreleri kültürüne antioksidan eklendiğinde doz bağımlı olarak hidroperoksitlerin sitotoksik etkileri önlenir. Ayrıca hidroperoksitlerin yıkımını katalize eden demir ilave edildiğinde kanser hücrelerinin ölümü artar (135).

3. Gamma-linolenik asit (GLA) ile birlikte eikosanoid inhibitörü kullanıldığında ortama siklooksijenaz veya lipooksijenaz inhibitörünün konması GLA'nın etkilerini inhibe etmez (135).

4. Eikosapentaenoik asit (EPA) ile müdahale edilmiş kanser hücre kültürlerine antioksidan ilavesiyle hem kansersiz hücre ölümünde hemde hidroperoksid yıkım ürünlerinde azalma olur (135).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)'nin inflamatuvar yanıtı hangi mekanizmalarla engellediği konusunda çeşitli çalışmalar vardır (136,137). Makrofajların fagositoz kapasitesi fagosit membranındaki PUFA içeriğine bağlıdır. Batı tipi diyetle yağ içeriğin %20'si AA, %1'i Eikosapentaenoik asit (EPA), %2,5 Dokosaheksaenoik asit (DHA)'dır. Bu içerikde metabolizma sonucu oluşan ürünler COX ve LOX yoluna substrat sağlar, güçlü bir inflamasyon başlar. Oysa n-3 PUFA içeriği yüksek diyet verildiğinde fagositoza uğrayacak hücrelerin yapısına katılır ve buna karşı güçlü bir fagositik aktivite başlar (138,139).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) bileşiklerinin modifiye edilmesi antienflamatuvar etkilerini artırır (23,140). Bu bileşikler özellikle T lenfosit proliferasyonunu azaltır, proenflamatuvar sitokinler olan interleukinleri (IL-1, IL-6), TNF α (tümör nekroz faktör) ve TGF β (tümör büyüme faktörü) üretimini düşürür (141,142).

İnsanlar için önemli olan başlıca 3 önemli ω -3 yağ asiti: 18 karbonlu α Linolenic asit (ALA) 18:3 (n-3), 20 karbonlu EPA 20:5 (n-3) ve 22 karbonlu DHA 22:6 (n-3)'dir (Şekil 3,4). Bunlar vücutta sentezlenmeyen, dışarıdan alınması şart olan esansiyel yağ asitleri ve vücudun yapıtaşlarıdır (143, 144,184).

18 karbonlu n-6 (ω -6) yağ asitleri; LA 18:2 (n-6), Gammalinoleik asit (GLA) 18:3 (n-6) ve Dihomo-Gammalinoleik asit (DGLA) 20:3 (n-6)'dir (160). ω -6 ve ω -3 yağ asitleri birbirine dönüştürülemezler ancak kendi içlerinde birbirine dönüşüm olmaktadır, LA, AA'ye dönebilir ancak EPA'ya dönüşemez. ALA, EPA'ya dönüşebilir ancak AA'ye dönüşemez. AA ve EPA arasındaki tek fark bir çift bağ

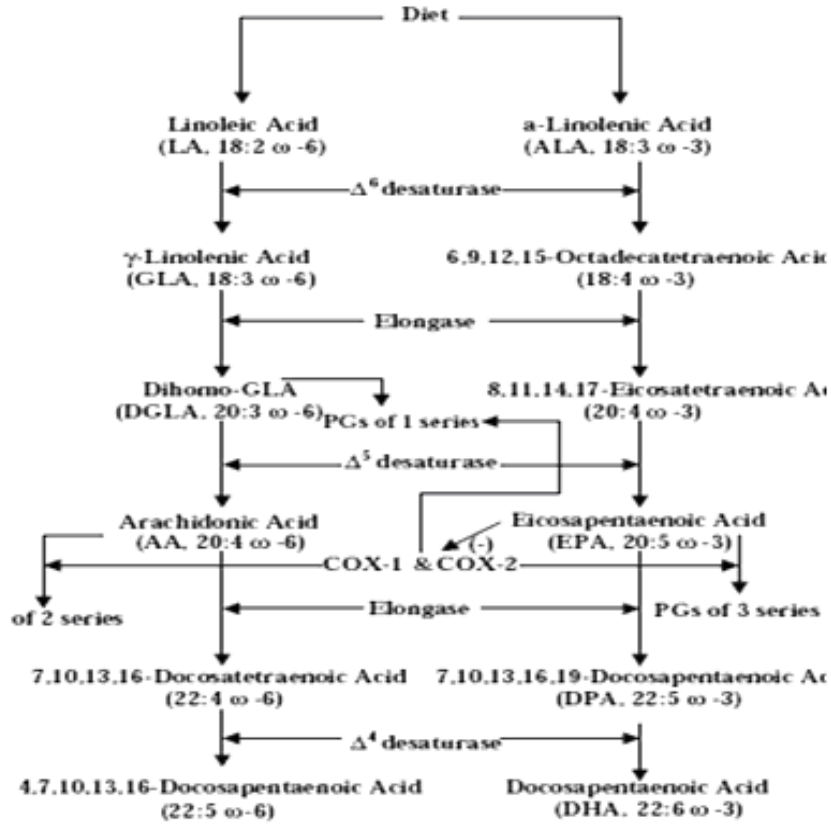
olduğu için, her iki yağ asiti de aynı enzim sistemleri tarafından metabolizasyon açısından yarışma halindedir ve kendilerine özgü özellikler yoluyla birbirlerinin yerine geçebilirler. Bu durum ω 3, 6, 7, 9 içinde geçerlidir (Şekil 3,4) (143,146–148,157).

Araşidonik asit (AA)'ten 2 serili PG'ler, TX'lar ve 4 serili LT'ler sentezlenir. AA'ten sentezlenen 2 ve 4 serili eikosanoid'ler inflamasyonu ağırlaştırır, vasokonstriksiyon yapar ve trombosit aggregasyonuna neden olur. EPA'dan ise 3 serili PG'ler ve TX'lar ile 5 serili LT'ler sentezlenir, sentez ürünleri 2 serili ve 4 serili LT'lere göre daha az potenttirler, vazodilatör ve antiagregan etki gösterirler (Şekil 3,4) (37,85). PGE2 süperoksit oluşumuna yardımcı olur, kompleman kaskadı için gerekli ürünlerin sentezini inhibe eder, hipersensitif cevabı geciktirir ve tümör büyümesini artırır. Diğer etkileriyle birlikte ele alındığında immün sistemin tümör hücreleriyle mücadelesine ω 6 lar engel olur (108).

Fosfolipaz A2 (PLA2) membrandaki fosfolipid tabakadan yağ asiti ayrılmasına yol açan fizyolojik ajanlarla aktiveleşir. Bundan sonra yağ asitleri COX ve LOX üzerinden eikosanoid'lere dönüşür. N-6 ve n-3 yağ asitleri COX ve LOX yolları için yarışır. Bu nedenle fosfolipid havuzunda yeterli miktarda EPA olması AA'ten oluşan eikosanoid'lerin oluşumunu azaltır, bu açıdan antiinflamatuvar etkili olduğu söylenebilir (Şekil 4) (149, 128, 150,157). Fizyolojik durumlarda fosfolipid döngüsünde, membran yenilenmesinde, eksotoksik olarak, fosfolipid peroksidlerin detoksifikasyonunda ve nörotransmitter salınımında rolleri vardır. Ne zaman patolojik durum olursa PLA2 aktivitesi artar; membran için elzem gliserofosfolipid kaybı, membran permeabilitesinde değişiklik, serbest yağ asitlerinin salınımının artması, iyon hemostazı ve lipit peroksidlerin birikimiyle sonuçlanır (151).

Linoleik Asit (LA) ve AA metabolizmasında rol alan COX ve LOX enzimlerinin arasında dinamik bir ayar vardır (28). Kanıtlar bu enzim sistemi ve bunların metabolik ürünlerinin tümör hücrelerinde ve tümör hücrelerinin mikroçevresinde tümör yapıcı ve tümörü önleyici etkilerini ortaya koymuştur (136, 152, 153, 154). AA yolundaki COX-2, 5-LOX ve 12-LOX enzimleri tümör oluşumunda rol alır (5-LOX ve 12-LOX enzimlerinin dual inhibitörleri üretilmiş). NSAID'lar COX yollarını bloke ettiğinden kanser tedavisinde kullanılır (154). GATA-6 (GATA bağlayıcı protein 6), protein kinaz G ve PPAR enzimleri gibi LA

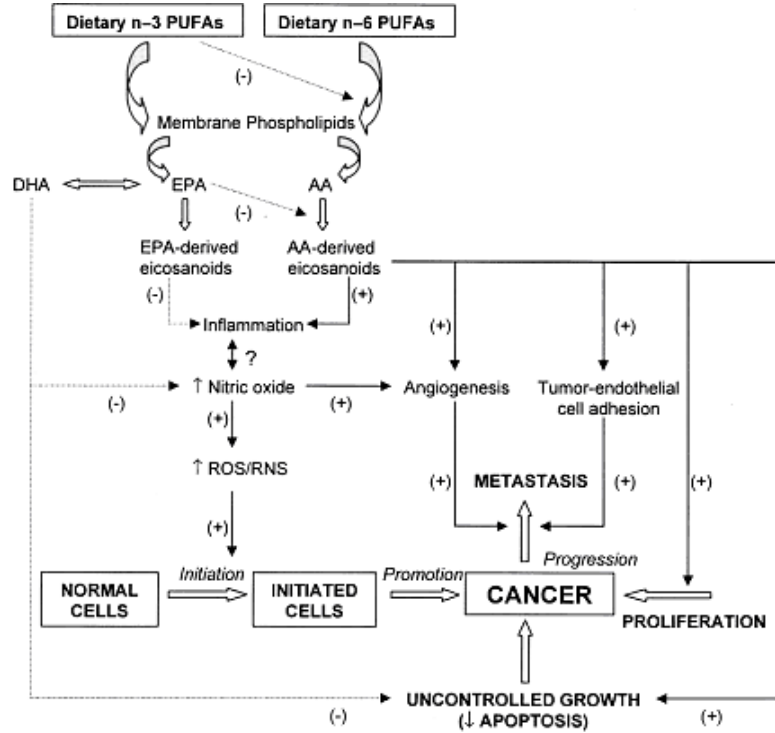
yolundaki 15-LOX–1 (LA’in 13-S-HODE’ye dönüşümünü sağlar) tümör önleyici etki gösterir. Bunların tedavideki etkinliği gelecek için umut vericidir (154). İn vivo olarak yapılan çalışmalarda 15-LOX–1 apoptozisi başlatır ve tümör supresyonunu sağlar. 15-LOX–1 apoptozis ve karsinogenezi önlemede GATA–6, protein kinaz G, histon deasetilaz (HDAC) , metiltransferaz (15-LOX–1 mediatörlerini artırarak) ve PPAR- δ ve PPAR- γ (15-LOX–1 mediatörlerini azaltarak) birlikte çalışır. 13-S-HODE, PPAR- δ yı aşağı regüle edip PPAR- γ ’nın aktivitesini artırarak ve bunları dengede tutarak apoptozisi başlatır (28).



Şekil 3. Serbest yağ asiti metabolizması ve eikosopentanoik asit tarafından COX–2 blokajı (Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 2004,70, 539–552, Das UN)’dan alınmıştır (152).

Dokosahexaenoik asit (DHA); 22 karbonlu ω 3 yağ asitidir, γ LA’ten sentezlenir ya da doğrudan diyetle alınır, bu nedenle direkt olarak eikosanoidlere dönüşemez ancak tekrar EPA ya dönüşebilir. DHA hücre membranlarındaki en önemli yağ asitidir ve hemen hemen bütün hücre membranlarında bulunur. Retina, beyin gibi dokularda yüksek oranda olup bunların gelişimi için çok gereklidir (132).

İnsan beyninin kuru ağırlığının yağ doku hariç, %50 ila %60 ını lipidler, lipid içeriğinde %35 ini PUFA'lar oluşturur (155, 156).

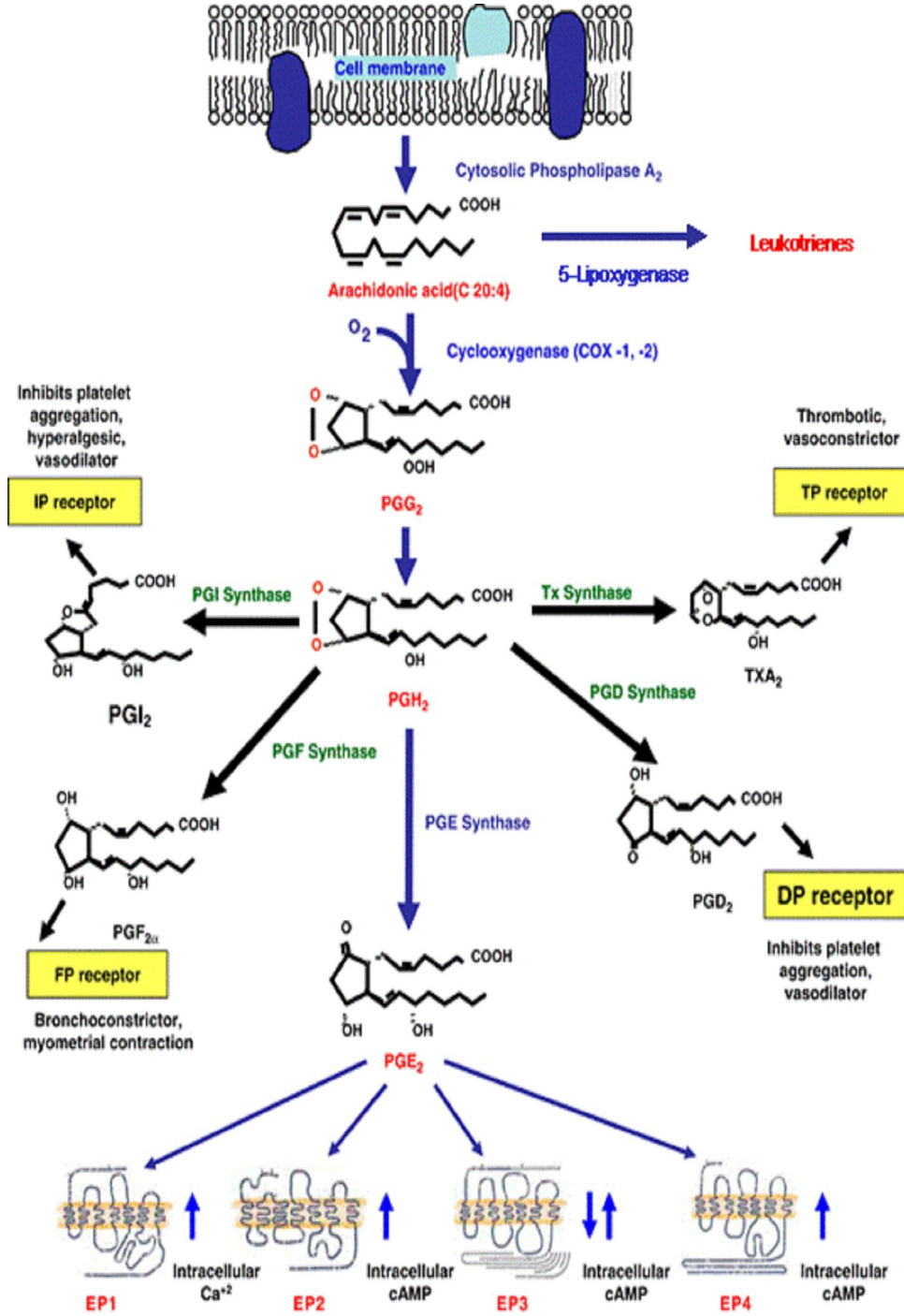


Şekil 4. Diyetle alınan PUFA'nın membran fosfolipidlerine etkisi sonucu n-3 yolundan inflamasyonu önlemesi ve tümör üzerine inhibitör etkisinin (-) ile gösterilmiştir, n-6 yolundan inflamasyona neden olup kanser gelişimine ve metastaza ((+) ile gösterilmiştir) neden olmasının hipotetik şeması (Larsson SC, Am J Clin Nutr 2004;79: 935- 945)'den alınmıştır (157).

α -LA, EPA ve DHA varlığında LA'ten AA üretimi inhibe olmaktadır. Bu inhibisyon sonucu AA'ten oluşacak olan eikosanoitlerde inhibe olur (Şekil 4). Böylece COX ve LOX enzimlerinin AA'den oluşturacakları proinflatuar ve proliferatif etki gösteren 2 serili PG'lerle, vazokonstrüktör ve agregan etkili TXA2'nin üretimi inhibe edilmiş olur (158).

Siklooksigenaz (COX) enziminin iki formu bulunur (Şekil 5). COX-1 yapısaldır ve vücuttaki tüm hücrelerde bulunurken COX-2 inflamasyon durumlarında artar. ω -3 yağ asitleri COX-2'yi suprese ederek COX-2' yoluyla AA'ten oluşacak proinflatuar etkili ürünlerin üretimi ve etkileri inhibe edilmiş olur. COX-2'nin inhibisyonu sonucu ortamda 2 serili PG'lerin antienflatuar, antitrombotik ve

antikarsinojenik etkileri görülür. ω -3 yağ asitleri; LT2ler, PG'ler; IL'ler ve TNF- α seviyelerini düşürerek antienflamatuar etki, TXA2 seviyelerini düşürerek de antitrombotik etki yaparlar (150, 159–164).



Şekil 5. Prostaglandin biosentezi ile birlikte enzim ve reseptörlerin şemada özet gösterimi (Cyclooxygenase activity and tumor progression, Cahlin C, Göteborg 2008)'den alınmıştır (165).

Normal miktarda yağ içeren dietle beslenen insanların dokularında yağ asit sentetaz (FAS) aktivitesi oldukça düşüktür (166) oysa saldırgan tümörlerin yüksek FAS aktivitesi göstermesi antikanser tedavi için oldukça selektif bir temel oluşturmaktadır (167–169). FAS kanserde prognostik faktör olarak tanımlanmakta ve FAS seviyesi endojen yağ asiti sentezini göstermektedir. FAS'ın inhibisyonu; egzojen yağ asitleri fizyolojik miktarda bulunsa bile neoplastik hücrelerin büyümesinin inhibisyonuna yol açar (167). FAS inhibitörü olarak serulenin kullanılmış ve önemli derecede tümör hücrelerinin inhibe olduğu görülmüştür. Serulenin'in yağ asit sentezinde son ürün olan palmitat ile oluşan inhibisyonu geri döndürdüğüne görülmüş olması bu bilginin kullanılmasına yol açmıştır (167, 170).

Tümör biyolojisinde yağ asit sentezi neden artıyor vücutta egzojen FAS yeteri kadar olmasına karşın endojen FAS neden yüksek? İnsan kanser hücreleri yüksek miktarda FAS salgılaması yapar buda yağ asiti sentezini artırır. Normal hücrelerde yağ asiti sentezi sonrası down regulasyon olurken kanser hücrelerinde ise bu down regulasyon olmaz, kanser hücreleri kendi yağ asitlerini bağımsızca ve kontrolsüz olarak sentez edebilir (170). Yani tümör dokularında tüm esterli yağ asitleri *de novo* olarak oluşur. Karbonhidratlardan *de novo* yolunu kullanarak yağ asitini sentezleyen tek enzim olan FAS birçok kanserde eksprese edilmiştir. Fakat PUFA *de novo* olarak sentezlenemez, tümör dokusunda düşük düzeydedir. Tümör dokusunda PUFA düzeyi yükseldiğinde oksidatif stres gelişerek tümör dokusunun ölümü gerçekleşir (14). PUFA düzeyi düşük olan gliomlarla, PUFA düzeyi normal olan gliomlar karşılaştırıldığında PUFA düzeyi düşük olan gliomların radyoterapiye daha dirençli olduğu görülür. Buda bize PUFA'ların tümör hücrelerini radyoterapiye duyarlı hale getirdiğini gösterir (14). Tümörlerde glikoliz en önemli enerji kaynağıdır, bu yolda oluşan pirüvatın oksidasyonu sonucu ortaya çıkan Asetil koA ve NADPH ile pentoz fosfat yolundan gelen NADPH *de novo* yağ asit sentezinde kullanılır. Bu ürünlerin mitokondriden sitozole taşınması gerekir. Çünkü *de novo* yağ asit sentezi mitokondride gerçekleşir. Bu yüzden tümörler membran yapısını bozarak mitokondrial geçirgenliği artırır (171, 172).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), yağ asit sentezinin ana enzimi olan asetil koA karboksilazı inhibe ederek tümörün yağ asiti oluşturmalarını ve membran yapısına katılarak mitokondrial geçirgenliğin bozulmasını engeller (173, 174).

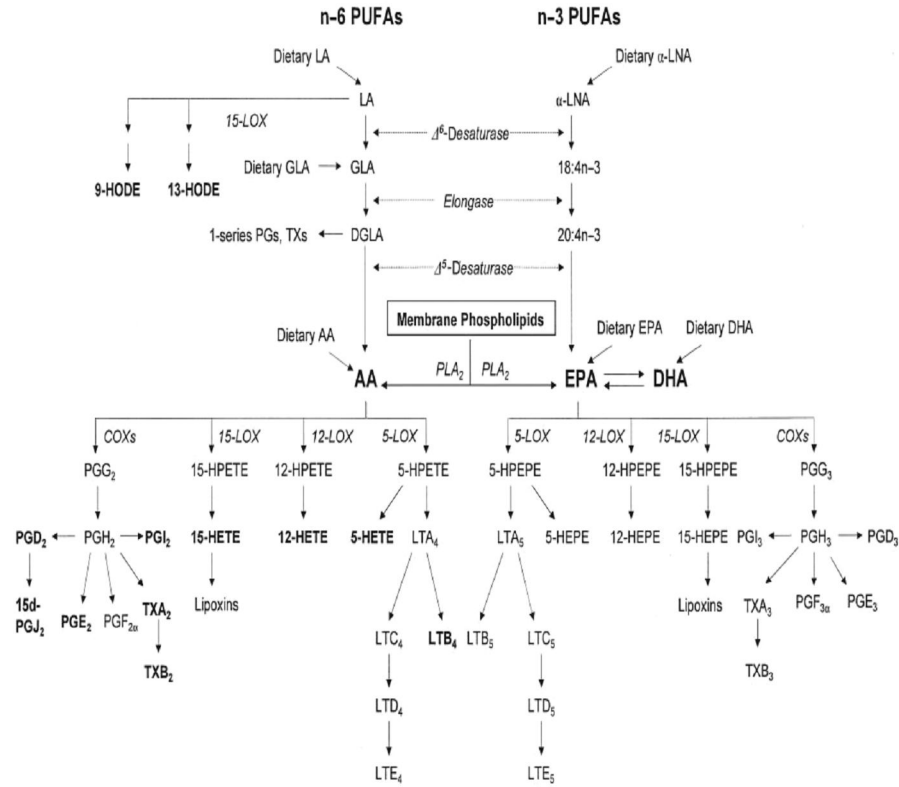
Yüksek yağ ile beslenen batı diyetli kanser hastalarında FAS düzeyi artmıştır. Meme, prostat, kolon ve gliomlarda artmış olması tümörün saldırganlığıyla bağlantılıdır ve FAS inhibisyonu tümör tedavisinde önerilir (175, 176).

Multivarite analizler, evre, derece, tedavi modelitesine karşın FAS ekspresyonunun yüksek olmasının hastalık progresyonunun tek başına değişkeni olduğunu göstermiştir. Öyleki prostat kanserli hastalarda yapılan çalışmada Gleason derece (prostat kanser derecelendirme sistemi) ve evreleme yönteminden daha fazla bilgi verip ek prognostik bilgi sağladığı gibi sınırlı tümörle yaygın tümörü ayırt etmede de yeterli bilgi sağlamıştır (177–179). Premalign lezyonlarda FAS düzeyinin takipde artması malignite için artmış riskin habercisidir (180). Premalign lezyonlardaki FAS'ın tanımlanması gelecekte bu lezyonlardan ortaya çıkacak kanserlerin erkenden tanınmasını ve tedaviye erkenden başlanmasını sağlayacaktır (181).

Yağ asit sentetaz (FAS)'ın inhibisyonu yüksek seviyede yağ asiti sentezi yapan kanserlerde apoptozise neden olur. Buda kanser hücrelerinin sağ kalmak için yağ asidine bağımlı olduğunu gösterir. Normal karaciğerde, FAS ve yağ asit sentezi kanbonhidrat alımıyla, troid hormonu, insülin ve glukokortikoidlerle upregule olurken, poliansature yağ asitleri ve glukagon ile down regule olur. Yüksek FAS hücreler için sitotoksiktir, DNA replikasyonunu artırır. FAS inhibitörünün kullanılmasıyla normal hücreler sitotoksik hasardan korunup kanserli hücreler hasara uğrayacak, kanser hücrelerindeki DNA replikasyonu S fazda durdurulacaktır (182, 183).

Eikosapentaenoik asit (EPA) in oldukça iyi bilinen antinflamatuar etkileri vardır, bu etkiler sitokin sentezi ve salınımını bozarak ortaya çıkar (184).

Bütün anti-tümör ajanların aktivitesini metabolik yapım ve yıkım sınırlar ama PUFA'nın aktivitesinde metabolizma özellikle önemlidir. Metabolizmanın bu kadar önemli olmasının nedeni, hem organ yapılarında yer almaları hem de eikasonoidler, TX'lar, LT'ler gibi hormonal aktivite gösteren metabolitlerin oluşmasında prekürsör olmalarından kaynaklanır. Metabolizma, özellikle tümör invazyonu ve gelişimini ilerleten ve angiogenezi stimüle edebilen COX ürünlerini içerir (Şekil 6) (185).



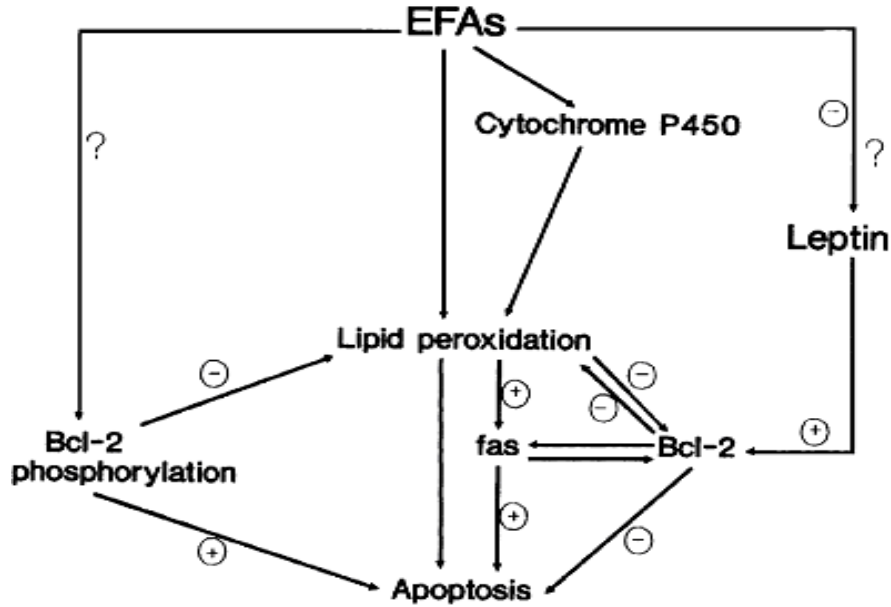
Şekil 6. n-6 ve n-3 PUFA metabolizması; n-6 ve n-3 PUFA desatürasyon ve elangasyon işleminden sonra membran fosfolipidlerine, fosfolipidlerde fosfolipazların etkisiyle de PG, TX ve LT'lere dönüşür. Siyah punto ile eikosanoidler gösterilmiştir.

Linoleik Asit (LA): (18:2n-6), α-LNA: α-linolenik asit (18:3n-3), GLA: γ linolenik asit (18:3n-6), DGLA: dihomο-γ linolenik asit (20:3n-6), AA: araşidonik asit (20:4n-6), EPA: eikosapentaenoik asit (20:5n-3), DHA: dokosaheksaenoik asit (22: 6n-3), PG: prostaglandin, TX: tromboksan, COXs: siklooksijenaz (COX-1 and COX-2), LT: lökotrien, 15-HETE: 15(S)-hidroksieikosatetraenoik asit, 12-HETE: 12-hidroksieikosatetraenoik asit; 5-HETE: 5-hidroksieikosatetraenoik asit, HEPE: hidroksieikosapentaenoik asit, HPETE: hidroperoksieikosatetraenoik asit, HPEPE: hidroperoksieikosapentaenoik asit, HODE: hidroksioktadekadienoik asit, PLA2: fosfolipazA2, LOX: Lipoksijenaz (Larsson SC, Am J Clin Nutr 2004;79: 935-45)'den alınmıştır (157).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) lar doğal olarak oluşan antitümör ajanların bir kategorisini oluştururlar. Normal ve değişime uğramış hücrelerde PUFA lar, hücre ölümünde, proliferasyonunda ve sinyal göndermede intrasellüler ikincil messenger gibi rol oynarlar. PUFA ların insan gliomlarında tümör

regresyonunu ve in vitroda gliom hücrelerinde apoptozisi stimüle ettiği anlaşılmıştır. GLA infüzyonu verilen ratlarda GLA tümör regresyonuna, apoptozisin artmasına ve tümör proliferasyonun azalmasına neden olmuştur. C 75 tedavisi verilen gliomlu hastalarda apoptozisi başlatan endonükleazların aktivitesini sağlayan Malonil Koa seviyesi artmıştır (185).

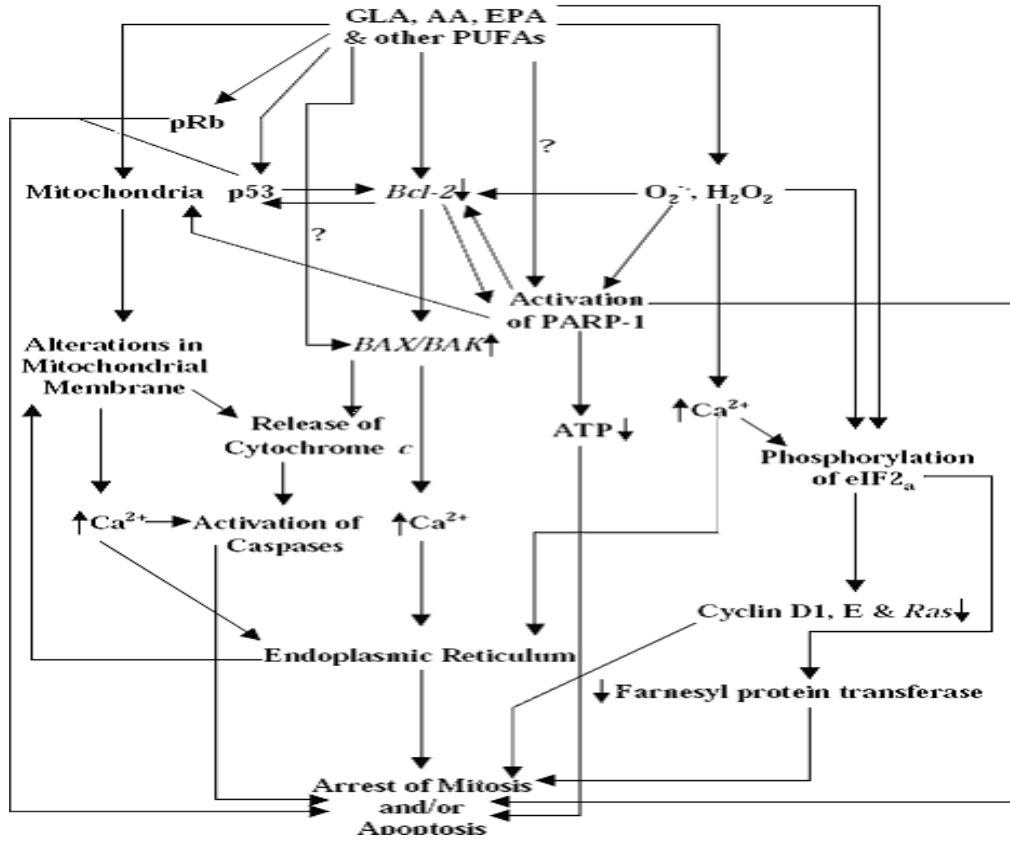
Lipid peroksidasyonu, membranda bulunan PUFA'ların, serbest oksijen radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehitler, doymuş yağ asitleri, etan ve pentan gibi ürünlere yıkılma reaksiyonudur (Şekil 7) (134,186–188) .



Şekil 7. Serbest yağ asitlerinin sitokrom P450 üzerinden lipid peroksidasyonu ve apoptozise uğraması. Fas ve Bcl-2'nin Lipid Peroksidasyonu ve apoptosis üzerine etkisi. İnhibisyon (-) ve aktivasyon (+) ile gösterilmiştir (Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (1999) 61, 157–163, Das UN'dan alınmıştır) (134) .

Araşidonik asit (AA) ve GLA'nın glial tümör hücre metabolizması üzerine birçok etkisi vardır. Eksojen alınan PUFA tümör proliferasyonunu ya direkt olarak (sinyal iletimini değiştirerek) ya da indirekt olarak (lipid peroksid ve eikozonoidleri üreterek) inhibe eder. Oksidativ aktivite AA ile artar. AA ve GLA tümör büyümesini ve migrasyonunu hem in vitro hemde in vivo da etkiler. GLA ve EPA, gliom hücrelerinde mitokondrial membran potansiyelini azaltır. AA veya GLA gibi egzogen sitümlatör verilmesi gliom dokularında peroksidasyon ve apoptozisi artırır. Bunuda

Bcl-2, BAX/BAK, Ca^{2+} , serbest radikaller, PARP-1 ile etkileşimi sonucu mitokondri ve endoplasmik retikulumda gerçekleştirir (Şekil 8) (152,189).



Şekil 8. PUFA'nın tümör hücrelerini Bcl-2, BAX/BAK, Ca^{2+} , serbest radikaller, PARP-1 ile etkileşimi sonucu mitokondri ve endoplasmik retikulumda apoptozise uğratma mekanizması (Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 70 (2004) 539–552, Das UN'dan alınmıştır (152).

Gamma-linolenik asit (GLA); EPA ve DHA gibi selektif olarak tümör hücrelerini normal hücrelere zarar vermeden öldürür (190). GLA, doku kültüründe tümör hücrelerinin ölümüne yol açar ve onkogen salınımını azaltır. GLA gliomalarda DHA ve EPA'dan daha selektif tümorosidal etki gösterir. Antitrombotik etkisi ile kan akımının yavaşlamasını engeller ve bu sayede metastaz oluşumunu azaltır. Glial tümörlerde angiogenez artmıştır, düşük dereceli astrositomlarda matür düzgün damar yapısı gözlenirken yüksek dereceli gliomlarda inmatür, frajil damar yapıları görülür (191). GLA tümörün beslenmesini ve gelişmesini sağlayan damarlanmadaki artışı inhibe etmektedir. İntraarteryal olarak GLA verildiğinde vasküler yapılanmayı

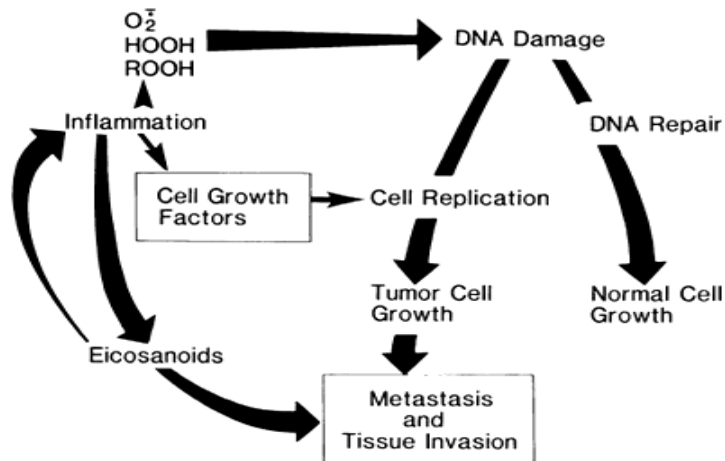
azalttığı, antianjiogenik olduğu ve solid tümörleri regresyona uğrattığı görülmüştür (152).

Gamma-linolenik asit (GLA), Her-2/neu ve erbB-2 adlı onkogenler üzerinden antitümör etkisini gösterir, tümör hücrelerindeki yapışma özelliğini, dolayısıyla da tümör hücrelerinin hareket etme yeteneğini azaltır (192).

Gamma-linolenik asit (GLA), nontoksik düzeylerde tümör hücrelerinin hem spontan hemde motojenle uyarılan hareketini ve matiksle kaplı yüzeye göçlerini direkt olarak inhibe eder (193).

Gamma-linolenik asit (GLA), immun sistemi düzenler ve bu etkisini proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak yapar (141, 142). GLA kemoterapi ilaçlarına tümörün duyarlılığını artırır, onkolojide problem olan kanser hücrelerinin ilaca direnç geliştirmesine engel olur (152, 167, 190).

Lipid peroksidasyonu; doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle başlatılmış oksidasyonudur (143). Lipid oksidasyon ürünleri sitotoksik ve genotoksik etki gösterirler (Şekil 9) (194–197) .



Şekil 9. Lipid peroksidasyonu sonucu DNA hasarı ve tümör gelişimi (Lands WEM; Fish, Omega-3 and Human Health) adlı kitaptan alınmıştır (197).

Normal hücreler ile karşılaştırıldığında kanser hücreleri lipid peroksidasyonuna dirençlidirler. Lipid peroksidasyonuna direnç şunlardan kaynaklanıyor olabilir;

- 1) Normal hücrelerde, tümördekinden daha düşük PUFA içeriği,

2) Lipid peroksidasyonunu başlatan sitokrom P-450' nin tümörlerde azalmış konsantrasyonu,

3) Tümörlerde NADPH' in azalmış içeriği,

4) Tümörlerde artmış antioksidatif aktivite.

Bu faktörler kanser hücrelerinde ya tek ya da kombine halde bulunabilmektedir. Bütün bu faktörler içinde en kritik olan antioksidanlar gözükmemektedir (135, 197, 198). Bu nedenle, spesifik PUFA eklenmesi tümör gelişimini kontrol etmede faydalı olabilir.

1.5.6. PUFA ile Oluşan Anti-Tümör Toksisitenin Mekanizması

Diyet yağ asitlerinin nasıl tümör büyümesini azalttığı ile ilgili hipotezler vardır ve şunları içermektedir;

1. Membraların yağ asit kompozisyonunda değişiklik yaparak,

2. Membranların fiziksel ve kimyasal özelliklerinde değişiklik yaparak,

3. Prostaglandin mekanizmasında değişiklik yaparak,

4. İntrasellüler hormon hareketlerinin modülasyonu. Özellikle konağın savunma sistemi ve saldırganlığını modüle edip antitümoral etkilerini etkilerini artırmak (133, 135).

Linoleik Asit (LA), serum lipidlerini sınırlandırarak tümör hücrelerinin büyümesini kontrol altına alır ayrıca DNA sentezinin de yeniden başlamasına da yol açar (199). Konjuge linoleik asit'in (KLA) *in vitro* olarak yapılan hayvan model çalışmalarda antitümorojenik ve apoptozisi başlatıcı etkisi gösterilmiştir (200). Hücresel mekanizması tam olarak bilinmese de TGF- β ailesinden antitümorojenik ve apoptozisi başlatıcı aktivitesi olan NAG-1'in (non-steroidal antiinflatuar ilaçları aktive eden gen-1) ekspresyonunu indükleyerek etkisini gösterir. Kolon kanserinde KLA, kimyasallarla indüklenen kolon kanser gelişimini, kolon kanser hücrelerinin büyümesini, PI3K/AKT ve ERK-1/2 sinyal yolunu inhibe eder, G1/S progresyonu ve Rb'nin fosforilasyon dengesi için gerekli siklinlerin ekspresyonunu uyum içinde yapar (201).

Optimal antikarsinojenik etki için n-3 ile n-6 PUFA oranının n-3 PUFA lehine 0.5 ile 2 arasında olması gerekir. Bu oran da PUFA'ların antiproliferatif ve apoptotik etkileri ortaya çıkar (202, 203- 207).

Dokosaheksaenoik asit (DHA) ile birlikte kemoterapi verilen hastalarda DHA hastaları kemoterapinin yan etkilerinden korur, böbrek üzerine koruyucu etkisi vardır ve tedavi ile birlikte CRP (C reaktif protein) düzeylerinin azalmasına neden olur. CRP'nin azalması inflamasyonun azaldığını gösterir (208, 209).

Bazı LT'ler beyin tümörlerinin patofizyolojisinde suçlanmaktadır. Serebral iskemide LT düzeyi artar. Beyin ödemi ve nöroinflamasyon gelişmesinde rolleri vardır. LTC₄ beyin tümörlerinde kan beyin bariyerindeki seçici geçirgenliğin artmasına neden olur, bozuk bariyerden geçişin artması sonucu vazojenik ödem gelişir. Beyin tümörlerinde araşidonate 5-LO sınırlı oranda LT sentezinde rol alır. Araşidonate 5-LO mRNA beyin tümörlerinde transkripsiyona yol açar. Makrofaj ve monosit gibi fagositik hücrelerle tümör invazyonunu başlatır, bu fagositik hücrelerden bol miktarda 5-LO mRNA ekspresyonu olur (210).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA); GLA, DGLA, EPA ve DHA tümör hücreleri için sitotoksik etki yaparlar, normal hücrelere çok az ya da hiç toksik etki yapmazlar. Bunlar sitotoksik etkiyle tümör hücrelerinin büyümesini regresyona uğratmış ya da tümör hücrelerinin ölmesini sağlamışlardır (133, 211). LA çalışmaları LA'lerin miks etkili olduğunu göstermiştir. Bazı tümörlerde stimülatör etkili, bazı tümörlerde inhibitör bazılarında ise etkisizdirler (212-214).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) farklı konsantrasyonları tümör hücrelerine farklı etkiler yapar. Ayrıca PUFA saturasyonunun tümör hücrelerindeki toksik etkisi hücre sensitifliğine görede değişir. Örneğin servikal kanserde PUFA etkinliği şöyle sıralanabilir. DHA>EPA>DGLA=GLA>LA>AA>ALA (215).

Tümör hücreleri lipid peroksidasyonuna dirençlidir, bunun muhtemel nedeni 6-Desaturaz eksikliği ya da tümör hücrelerinin peroksidasyonu için ortamda yeterince PUFA olmamasıdır. Ortama PUFA eklendiğinde lipid süperoksit ürünlerinin etkisiyle tümör hücreleri ölmektedir (186, 216).

Tümör oluşumunda PUFA'lar kadar bunların metabolizmasında yeralan enzimlerde rol oynar. PUFA'ların vücuttaki olması gereken oranının bozulmaması gerekir. Metabolize edilirken n-3 ve n-6 yolunun doğru orantıyla devam etmesi gerekir. Batı tipi diyet alımında n-6 oranı çok yüksek olduğunda veya kronik serbest yağ asiti alımı eksikliğinde n-6 ürünleri ortamda artar. Bu ürünler proinflamatuvar özellik gösterirler ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Hücrelerin

proinflamatuar stokinlerin aşırı uyarısına maruz kalmasıyla önce atipik hiperplazi (displazi) sonra insutu karsinom gelişir. Eksikliğin devamında ise kanser gelişir. Bu yolla ürünler sistem invaziv transizyonel hücreli karsinomu geliştirilmiştir. Ortamda yeterli ve dengeli PUFA olmadığında lipid peroksidasyonu yetersiz kalır, yeterince otokoid üretilemez bunun sonucuda tümör hücrelerini öldürecek yeterli sitotoksik etki sağlanamaz (217). Yine ortamda yeterli n-6 ve n-3 PUFA olmazsa metabolizma n-7, n-9 yoluna kayar, bu yoldan PG, TX ve prostosiklin için yeterli prekürsör sağlanamaz, bu durumda hipoksijenaz yoluyla hidroperoksi yağ asiti ve aktif LT'ler sentezlenir. Bu ürünlerde inflamasyona ve hücrede aşırı uyarıya neden olur (217).

Desaturaz eksikliği kanser gelişiminde kritik bir rol oynar. N-6 ve n-3 metabolize olurken enzim için yarışmaya girer, yarışmayı daha çok n-6 kazanır. Bazı çalışmalar enzim aktivitesinin ve eksikliğinin kanserdeki rolünü ortaya koymuştur. $\Delta 6$ -Desaturaz enzim eksikliğinin kanserdeki rolü malign melanoma hücrelerinde, prostat ve göğüs kanserinde gösterilmiştir (212, 218). MCF-10 A ile ölümsüzleştirilen ve c-HA-ras protoonkojenini (MCF-10AneoN) spontan olarak salan meme epitelyum hücresi ile SV 40 virüsünün antijeniyle aktive edilen c-HA-ras onkojenini (MCF-10AneoT) salan iki hücre karşılaştırılmıştır. Ortamda yeterli 6-Desaturaz varsa protoonkojenle aktive edilen hücrelerin ve SV 40 antijeniyle tansforme edilen hücrelerin büyümesi durur ya da ölür (219).

Hücre popülasyonlarının kararlı durumda kalması proliferasyon ve apoptozis arasındaki dengeli ilişkiye bağlıdır. Bu mekanizma herhangi bir şekilde bozulursa hücrelerin aşırı çoğalmasıyla sonuçlanır (220). Fizyolojik ve gelişimsel faktörlerin etkisi altında ölmesi gereken hücrelerin öldüğü biyokimyasal sürece apoptozis denir (221). BCL2, apoptotik uyarılara karşı direnci sağlayan gendir, t(14;18) kromozomal translokasyonu gösterir. Bcl üyelerinin bazıları apoptozisi inhibe ederken bazıları aktive eder. Neoplastik hücre büyümesi hızlı çoğalmadan ziyade, hücre ölümünün azalması nedeniyledir. Apoptosisteki hatalar neoplastik hücrelerin yaşlanmasının ötesinde hayatta kalabilmelerini sağlar ve tümör kütlesi genişledikçe hipoksi ve oksidatif stresten korunmuş olur (222).

Bazı kanserlerde apoptozis hücrenin lehine değil aleyhine iş görür. Meme kanserinde apoptozis kanser hücrelerinin yayılmasına sebep olur (223, 224).

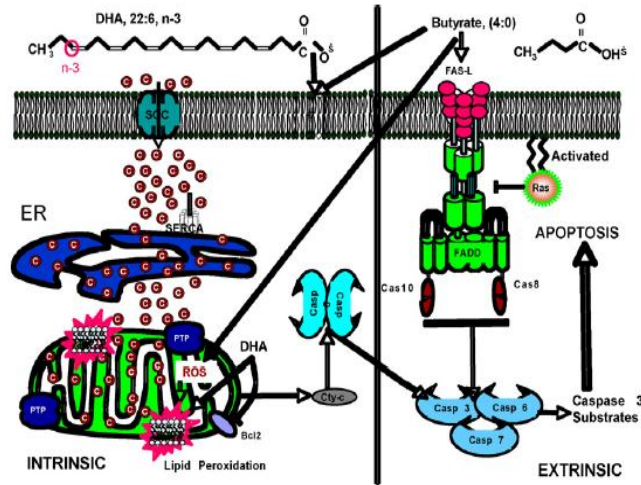
Normal hücrelerdeki apopitozis için gerekli sinyal ve indüksiyon mekanizması kanser hücreleri tarafından bozulursa hücre büyümesi ve ölümü kontralden çıkar. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımları kanser hücrelerinin apopitozis üzerindeki etkinliğini yok etmeye ve düzenli apopitozis başlatmaya yöneliktir (133).

Hepatoma kanser hücrelerine apopitozisi indüklemek için GLA verildiğinde kanserli hepatoma hücrelerinde DNA parçalanması olur, parçalı DNA'lar apopitozisin göstergesidir (225). Pankreas kanserli hastalara EPA veya DHA verildiğinde kanser hücrelerinde apopitozis başlar ve kanser hücreleri arreste uğrar (226, 227). Yüksek konsantrasyon da GLA verilen insan servikal kanser hücrelerinde, MAP kinazın etkinliği azalır, hücre düzeyinde c-Jun redüksiyona uğrar ve c-Myc düzeyi artar ve apopitozis başlar (228, 229).

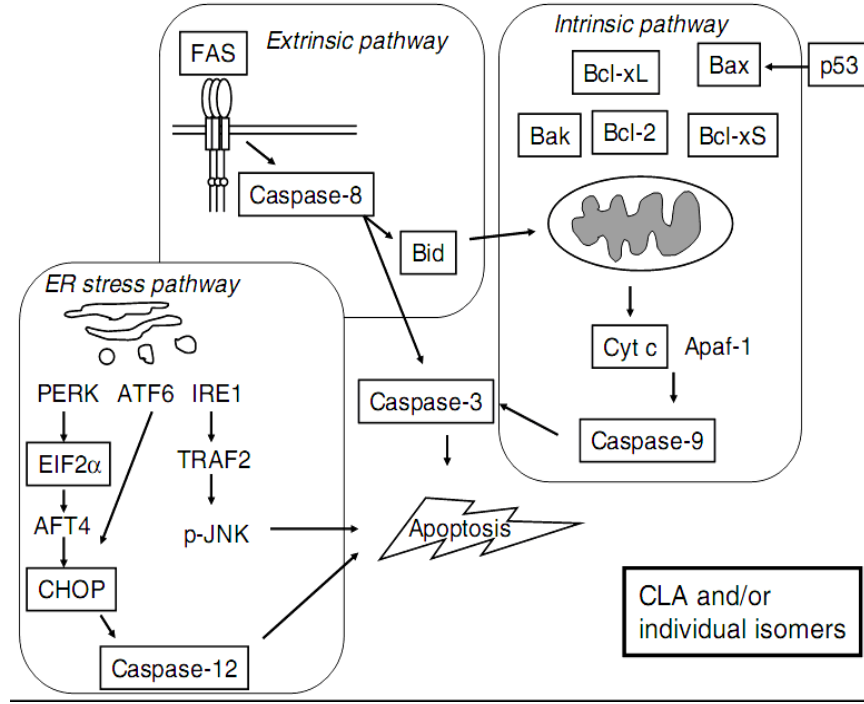
Apopitozis 2 yoldan gerçekleşir, intrinsik ve ekstrinsik yol. PUFA'ların apopitozis yapıcı etkileri ve kullandıkları yol farklıdır. KLA kanser hücreleri üzerindeki aktivitesini apopitozisin intrinsik yolunu kullanarak gösterir (230, 231). Değişik meme kanser hücrelerinde Bcl-2 ailesinden Bax, Bcl-2, Bcl-xL ve Bak gibi farklı proteinlerin salınımını sağlar, mitokondriden sitokrom c translokasyonu ve kaspas-9 klevajıyla apopitozisi başlatır. Mitokondrial yol başkalaşmış p53 üzerinden meme kanser hücrelerini farklı şekilde regüle eder. Başkalaşmış p53 hücreleri apopitozisin indüksiyonunu p53 salınımını artırıp Bcl-2 salınımını azaltarak yapar. KLA uygulanmış bu mutant p53 MDA-MB-231 proapopitotik proteinler olan Bcl-xS ve Bax düzeylerini artırır (189, 231-233) (Şekil 10-11).

Konjuge linoleik asit (KLA)'ın apopitozisi indüksiyonu için p53 salınımını artırıp Bcl-2 salınımını azaltması gerekir ama şart değildir. KLA ve diğer iki izomeri c9,t11 ve t10,c12 kolon SW480 tümör hücrelerinde, mitokondriden sitokrom C salınımını artırıp Bcl-2 salınımını redüksiyona uğratarak kaspaz-9 üzerinden apopitozisi başlatır. Bu intrinsik yolla apopitozisin başlaması GBM, prostat ve mide kanser hücrelerinde de görülür. Serbest yağ asitleri tarafından indüklenen bu yoldan kanser tedavi modelinde yararlanılır (234). c9,t11 izomerleri SGC-7901 gastrik adenokarsinoma hücrelerinde FAS/ CD95 proteinlerini artırıp Bcl-2 düzeyini azaltarak apopitozisin hem intrinsik hemde ekstrinsik yolunu aktive eder. KLA uygulanmış SK-HEP-1 hepatoma kanser hücreleri apopitozisin her iki yolunu sitümüle eder kaspase-8 ve 9 aktivasyonu görülür (234). Endoplazmik retikulum stres

altında kaldığında apoptozisi indükler. Endoplazmik retikulumda GRP78 gibi şaperon proteinleri ve PERK, IRE1 ve ATF6 gibi inaktif durumdaki transmembran sensör özelliği gösteren proteinler vardır. Bu proteinlerin modifikasyonunu çok çeşitli moleküller aktivasyon (ATF4: transkripsiyon faktör, CHOP: proapoptotik protein) veya inaktivasyon (eIF2: inisiasyon faktör 2) yaparak düzenlerler. Endoplazmik retikulum çok yoğun ve uzun süreli stres altında kaldığında CHOP transkripsiyonunu artırarak endoplazmik retikulum stresine indüklenen apoptotik cevabı endoplazmik retikulum yoluyla sağlar. Ayrıca apoptozis sinyal düzenleyici kinaz-1 (ASK1) ile aktive olmuş IRE1, JNK'yı aktive ederek endoplazmik retikulum stres yolunda apoptozisi başlatır. Bu yoldaki CHOP ve JNK gibi transkripsiyon faktörlerinin hedefinde Bcl-2 ailesinin üyeleri vardır, bunlar bcl-2 nin regülasyonunu azaltıp Bax'ın translokasyonunu ve aktivitesini artırır. CHOP indüksiyonuyla kaspaz 12 aktive olur, apoptozis başlar. Kaspaz 12'nin fonksiyonları insan hücrelerindeki kaspaz 4'ün fonksiyonlarına çok benzer. Ayrıca KLA isomeri t10, c12 endoplazmik retikulumda kaspaz 12 klevajını başlatıp kaspaz 12'nin selektif inhibitörlerini azaltarak apoptozisi indükler (214, 234). KLA'nın apoptozisi aktive edici etkisini endoplazmik retikulum kaskadının fosforilasyonunu azaltarak yaptığı meme kanser hücrelerinde gösterilmiştir. Özellikle KLA'nın t10,c12 izomeri çok etkindir. İlginç p53 mutant hücrelerde kaspaz 9 yoluyla apoptozisi artırıcı etkisi çok etkindir (Şekil 10-11) (220,235, 236) .



Şekil 10. Tümörlerde apoptozisin ekstrinsek ve intrinsek yolu. Bu yol mitokondri ve endoplazmik retikulumda kaspazlar üzerinden gerçekleşir (Chapkin RS. Chemistry and Physics of Lipids (2008) 14–23’den alınmıştır (220).



Şekil 11. Apoptozis, kaspaz sistemleri ve endoplazmik retinakulum stres yolu. Estrinsik yolda kaspaz 8, intirinsik yolda kaspaz 9 ortak yolda kaspaz 3'ün önemine dikkat ediniz (Apoptosis 2009;14: 135–152, Serini S) den (236) alınmıştır.

Büyüme faktörü TGF β -1, kanser ve melanoma hücrelerinde büyümeyi baskılayıcı etkisi ortamda yalnızca PUFA olduğunda gerçekleşir. Bu etki aynı zamanda TGF β ailesinden diğer sitokinler, interlökinler, TNF ve diğer büyüme faktörlerinde de görülür (237,238). TNF'nin sensitif öldürücü etkinliği ortamda ω yağ asitleri olmasıyla artar. Bu etkiyi nasıl yaptığı tam açık olmamakla birlikte sitokin sinyali için gerekli lipit mediatörleri sağladığı ve bu yolla hücre büyümesini regüle ettiği, sitokin aktivasyonu ve ilgili reseptöre bağlanması için sekonder mesenjer rolü oynadığı düşünülmektedir (239).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) kemoterapötik ajanlarla sinerjik etkilidir ve onların etkilerini artırdığı bilinmektedir. Kemoterapötik ajanlara sensitif olan bütün hücrelerde değişikliğe neden olan onkojenleri (myc, ras) PUFA'yla birlikte kemoterapötik verildiğinde inhibe ettiği ve hücrelerin onkojenle değişikliğe uğramadığı görülmüştür. DHA ile birlikte kemoterapötik ilaç verildiğinde DHA ilacın emilimini ve hücre içi konsantrasyonunu artırır (133, 167). Burda ana soru PUFA'lar tümör hücrelerinin çoklu ilaç direncini nasıl yeniyor? PUFA'lar tümör hücrelerini

ilaça karşı duyarlı hale getirerek çoklu ilaç direncini yendiği düşünülmektedir. GLA ile birlikte kemoterapötik ajan kullanıldığında ilaç ile GLA arasında çapraz direnç görülmez aksine ilacın tümör hücresi üzerine toksik etkisini artırır, adjuvan tedavi olarak önerilir (133, 143).

Astrositomlarda PUFA ile birlikte radyoterapi verildiğinde tümör hücrelerinin büyümesi geriler. GLA, EPA veya DHA ile birlikte radyoterapi verildiğinde hem kendilerinin tümör üzerine toksik etkileri vardır hemde radyoterapinin etkinliğini artırır. Özellikle GLA ile birlikte radyoterapi uygulamasının daha etkin olduğu görülmüştür. PUFA'lar radyoterapinin etkisini artırırken normal hücrelerinde radyosyondan hasar görmesini azaltır. PUFA uygulanmış dokulara radyoterapinin hasar vermesi için radyoterapi dozunun 10 kat artırılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (160, 241). PUFA'lar tümör supresör genlerin etkinliğini artırırken onkogenlerin etkinliğini azalttığı çalışmalarla gösterilmiştir (166). Bütün yağ asitleri aynı etkiyi göstermemiştir. LA meme tümör hücrelerinin büyümesini artırırken P53 düzeyini azalttığı görülmüştür. Diğer taraftan DHA tümör hücrelerini geriletir P53 düzeyini artırmış (71, 242).

Tümörün invazyonu ve metastazı kanser hastalarının prognozu açısından çok önemlidir. Tümörün invazyon yapabilmesi için hücre-hücre etkileşiminin kaybolması gerekir. İnvazyon ve metastaz için ayrıca bazal membrana ve ekstrasellüler membrana yapışma, hücrel immun cevap kaybı, kan sirkülasyonuna karışmak, endotele ulaşır damar dışına çıkmak, sekonder odakta yeni vasküler sistem ve angiogenezi başlatmak gerekir. Bu mekanizmaların bilinmesinin kanser tedavisi için yol gösterebileceği düşünülmüştür (133, 243). Organ bütünlüğü ve fizyolojik yapının korunması için hücre-hücre adezyonu dokular açısından önemli rol oynar. Biyolojik objelerde birlikteliği sağlayan yapıştırıcılar adezyon molekülleri olarak tanımlanır (178). Adezyon molekülleri hücre-hücre, hücre-matriks etkileşiminde rol alan moleküllerdir. Bunlar kadherinler, integrin'ler, selektin'ler, immunglobulin ailesinden NCAM (nöral hücre adezyon molekülü) gibi (244). E-Kadherin'ler PUFA ile birlikte hücrel etkileşimin regülasyonunu yaparlar. Kanıtlar E-Kadherin'in tümör invazyon ve metastazını durdurmakla görevli olduğunu göstermiş (243, 245).

Kanser hücrelerinin metastaz yapabilmesi için hücre ve matriks arasında adezyonunun sağlanması gerekir. Bunun için metalloproteinaz-1, serin proteinaz gibi

proteolitik enzimleri tümör hücreleri aktive ederek adezyonunu başlatırlar (246). PUFA'lar matriks komponentleri olan tip 4 kollojen, fibronektin, laminin, vitronektin gibi yapısal elamanları etkileyerek metastaza direnç gösterilmesini sağlarlar. Ayrıca metalloproteinaz doku inhibitörü (TIMPs), antiplazmin gibi proteolitik enzim inhibitörlerinin regülasyonunu sağlayan PUFA'lar tümörün matriksi geçmesine de engel olur (247, 248).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) tümör durdurucu serpin ailesinden maspin düzeyini artırarak tümör büyümesinin kontrolünü sağlarlar (249, 250).

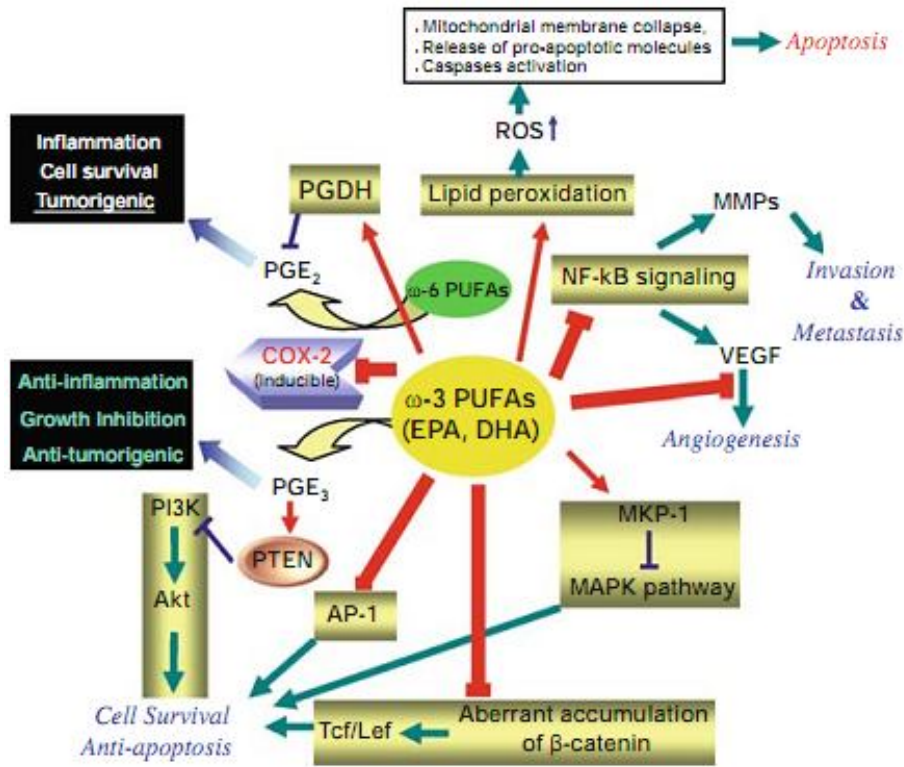
Tümör hücrelerinin başka organ ve dokulara metastaz ve invazyon yapabilmesi için hareket yeteneği gerekir. Kanseri hücreleri motojens gibi motilite faktörlerinin sitümülasyonu ile hareket yeteneğini kazanır. Metastaz yapmış bütün tümörlerde motilite faktörleri saptanmış ve düzeylerinin çok artmış olduğu görülmüştür (251).

Motilite faktörlerinin düzeyi arttığında matür, hareket yeteneği olmayan tümör hücreleri hareket yeteneğini kazanır. Bu aşamayı durdurmak kanser tedavisi için bir yoldur. PUFA tümör hücrelerinin hareketini ve motojenleri inhibe eder (193). Kanseri hücrelerinin beslenme, invazyon ve metastazı için damar yapıları gerekir. Kanseri hücreleri yeni damar yapılarını çevredeki küçük damarlardan angiogenezis yoluyla oluşturur. Bu oluşumda esas rolü vasküler endotel hücreleri oynar (252).

Endotel hücreleri matür damarların motilite, göç ve yapışma gibi fonksiyonlarını sağlarlar. Yeni damar oluşumu için matriks içeriği ve endotel gereklidir. Bu süreç hem tümör hücreleri hemde doku çevresindeki anjiogenik faktörler tarafından düzenlenir. Anjiogenik faktörleri PUFA'lar regüle eder. İn vitro çalışmalarda GLA yeni damarlanmayı azaltmıştır (193). N-3 yağ asitleri anjiogenezi durdurmak için, PG ürünlerinin artırılmasından protein kinaz-c'nin etkisinin önlenmesine kadar birçok mekanizmayı kullanır (253). GLA ve EPA kombine tedavisiyle invivo ve invitro olarak çok yüksek oranda yeni damarlanmayı azaltır. GLA bu etkiyi özellikle damar endotel hücrelerinin motilitesini azaltıp ,anjiogenezis için gerekli olan damar endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerini inhibe ederek yapar (254).

ω -3 PUFA'lar genel olarak kanser hücrelerinde apoptozisi indükleyip invazyon, proliferasyon, anjiogenezis ve metastaz yapmalarını inhibe eder. Bu

antikanser etkilerini eikosonoid sentezi, transkripsiyon faktörü, sinyal molekülleri, gene ekspresyonu ve lipit peroksidasyonu gibi moleküler düzeydeki yollar üzerinden yapar. Lipit peroksidasyonu ile ROS'lar artar. ROS'lar mitokondrial membranlarda kollaps, kaspaz aktivasyonu ve proapoptotik moleküllerin salınımına neden olarak apoptozisi başlatırlar. ω -3 PUFA'lar NF-kB sinyal yolunu bloke ederek tümör hücrelerinin MMPs üzerinden invazyon ve metastaz, VEGF blokajıyla da anjiogenezis yapmasına engel olurlar. İndüklenebilir COX-2 blokajı yaparlar. PGE₃ üzerinden antienflamatuvar, tümörün büyümesinin inhibisyonu ve antitümörojenik etkilerini gösterirler (255) (Şekil 12).



Şekil 12. ω -3 PUFA'ların antikanser etkinliğinin moleküler mekanizması. ω -3 PUFA'ların bloke ettiği yollar kesik kırmızı ok ile gösterilmiştir (Calviello G, Serini S. Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cancer. 2010) (255).

Kanser hücreleri EPA'ya daha duyarlıdır. Gliomu olan 15 hastaya intraserebral yolla PUFA uygulanmış takipte çekilen BT'de malign gliom hücrelerinin gerilediği ve PUFA'nın hastaların yaşam süresini 1,5 ila 2 yıl uzattığı görülmüştür. Serebral astrositomlarda ise hastanın genel durumunu düzeltir ve tümör dokuyuda geriletir (133).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi Kliniğinde 2008–2010 yılları arasında ameliyat edilen 17 yüksek dereceli, 23 tane düşük dereceli glial orjinli beyin tümörlü hastalar alındı. Bu hastalardan ameliyat öncesi 10 cc venöz kan, ameliyatta da tümör dokusundan örnek materyal alındı. Alınan örnek dokular – 80 derecede biriktirildi; venöz kan örnekleri ise santrifüj edildikten sonra buzdolabında muhafaza edildi.

Yağ asitleri genel olarak 3 gruba ayrılarak çalışıldı:

1. SFA: Doymuş yağ asitleri
2. MUFA: Tekli doymamış yağ asitleri
3. PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri (Tablo 6)

Tablo 6. Yağ Asitlerinin Gruplandırılması

SFA: Doymuş yağ asitleri	MUFA: Tekli doymamış yağ asitleri	PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri
C14:0:Miristik asit	C16:1ω7 (Palmitoleik asit)	C18:3ω3 (α-Linolenik asit)
C16:0:Palmitik asit	C18:1ω9 (Oleik asit)	C20:3 (Eikosatrienoik asit)
C18:0:Stearik asit	C20:1ω9 (Eikosenoik asit)	C22:6ω3 Dokosaheksaenoik asit (DHA)
C22:0:Behenik asit	C24:1ω9 (Nervonik asit)	C18:2ω6 (Linoleik asit)
		C20:2ω6 (Eikosadienoik asit)
		C20:4ω6 (Arakidonik asit)
		C22:2ω6 (Dokosadienoik asit)

2.1. Doku ve Kan Lipit Tayini

Alınan doku ve kan örneklerindeki yağ asiti ölçümleri Fırat üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Laboratuvarında aşağıdaki yöntemler kullanılarak yapıldı.

2.1.1. Lipidlerin Ekstraksiyonu (Isıtma ve Basınç)

Doku örneklerinden lipidlerin ekstraksiyonu 3:2 (v/v) hekzan izopropanol karışımının kullanıldığı Hara ve Radin metoduyla yapıldı (256). Bunun için: 0. 5–1 g doku örneği 3:2 (v/v) oranında 5 ml hekzan-izopropanol karışımı içinde 30 sn süreyle homojenize edildi. Homojenizasyon kabı 2 ml parçalama çözeltisi ile yıkandı ve santrifüj tüplerine alındı. Daha sonra 4500 rpm’de 10 dk süreyle santrifüj edilen doku örneklerinden üst supernatant kısım alınarak ağzı kapaklı deney tüplerine konuldu.

2.1.2. Yağ Asiti Metil Esterlerinin Hazırlanması

Lipitler içinde bulunan yağ asitlerinin gaz kromatografik analizinin yapılabilmesi için polar olmayan uçucu ve kararlı yapıya sahip olan *metil esterleri* gibi türevlerine dönüştürülmesi gerekir (257).

Metil esteri hazırlamak için hekzan/izopropanol fazı içindeki lipid ekstraktı 30 ml’lik sızdırma yapmayan deney tüplerine alındı. Üzerine %2’lik metanolik sülfirik asitten 5 ml ilave edildi, vorteks ile iyice karışmaları sağlandı. Bu karışım 50 °C lik etüvde 15 saat süre ile metilleşmeye bırakıldı. Tüpler etüvden çıkarıldı oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve 5 ml %5’lik sodyum klorür ilave edilerek iyice karıştırıldı. Tüpler içinde oluşan yağ asiti metil esterleri 5 ml hekzan ile ekstrakte edildi ve hekzan fazı pipetle alınarak, 5 ml %2’lik KHCO₃ ile muamele edildi ve fazların ayrılması için 4 saat bekletildi. Daha sonra metil esterlerini içeren karışım, 45 °C de ve azot akımı altında çözücüsü uçuruldu, 1 ml hekzan ile çözülerek 2 ml’lik ağzı kapaklı otosampler vialleri içine alınarak gaz kromatografisinde analiz edildi.

2.1.3. Yağ Asiti Metil Esterlerinin Gaz Kromatografik Analizi

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitleri metil esterlerine dönüştürüldükten sonra SHIMADZU GC 17 Ver. 3 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japonya) gaz kromatografisi ile analiz edildi. Bu analiz için 25 µ uzunluğunda, 0,25 µm iç çapında

ve PERMABOND 25 mikron film kalınlığına sahip Machery-Nagel (Germany) kapiller kolon kullanıldı. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 120–220°C, enjeksiyon sıcaklığı 240°C ve dedektör sıcaklığı 280°C olarak tutuldu. Kolon sıcaklık programı 120°C'den 220°C'ye kadar ayarlandı. Sıcaklık artışı 200°C'ye kadar 5°C /dk ve 200 °C'den 220°C'ye kadar 4°C /dk olarak belirlendi. 220°C'de 8 dakika tutuldu ve toplam süre 35 dakika olarak belirlendi. Taşıyıcı gaz olarak azot gazı kullanıldı. Analiz sırasında örneklere ait yağ asiti metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asiti metil esterlerine ait karışımlar enjekte edilerek, her bir yağ asitinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemten sonra gerekli programlama yapılarak örneklere ait yağ asiti metil esterleri karışımlarının analizi yapıldı.

Sonuçlar toplam yağ asitleri içinde PURA SFA ve MUFA %'leri her bir yağ asiti için % miktar olarak belirlendi. PURA SFA ve MUFA %'lik grupları içinde de alt gruplar yüzdelendi. Hesaplamalar GC Solution 2.3 programı kullanılarak yapıldı.

2.2. Patolojik İnceleme

Tümör tanısı ve derecelendirilmesi Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji laboratuvarında aşağıdaki yöntemler kullanılarak yapıldı.

Ameliyatta alınıp gönderilen materyalin makroskopik olarak tarifi yapıp çıplak gözle incelendi. Dokudan seri kesiler yapılarak kesit yüzeyleri incelendi ve örnekleme yapıldı. Tümör şüphesi olan dokularla normal görünümlü dokular ayrı ayrı kasetlendi. Kasetlenen dokular doku takip cihazına kondu. 12 saat uygulanan takip işleminden sonra parafin bloklar oluşturulup buzdolabına kondu ve soğuması için 30 dakika bekletildi. Tamamen soğumuş blok mikrotom aleti yardımıyla 3–4 µ inceliğinde kesildi ve kesilen materyal lam üzerine alındı. Ortalama 15 dakika parafinin erimesi için etüvde bekletildi. Sıcaklığı koruyarak boya tezgâhında ilk ksilol kâsesine kondu ve 5 dakika beklendi. Daha sonra ksilol ve 3 farklı konsantrasyondaki alkol solüsyonlarına alınıp 5'er dakika bekletildi. Son alkolden çıkarılan preperat musluk suyunda iyice yıkandı. Boyanın tazeliğine göre Hematoksilende 3–5 dakika bekletildi ve tekrar musluk suyuyla yıkandı. Hematoksilen artığının giderilmesi için %1'lik asit alkol (HCL-ETANOL) karışımına batırılıp çıkarılır, tekrar musluk suyuyla yıkandı. İstenilen renk elde edildiğinde yaklaşık 15 saniye eozine batırıldı ve yıkandı. Eozin kalıntısını gidermek

için ayrı 3 adet kaptaki alkol solüsyonundan geçirildi ve materya kurutulmaya bırakıldı. Ksilol kâsesine konup entellan yardımı ile lamel kapatıldı. Hazır olan preperat mikroskop altına alınıp değerlendirildi.

2.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen verilerin istatistik analizinde SAS 9.2 paket programı kullanılmıştır. Gruplara ait ortalamaların, genel ortalamadan farklılığının kaynaklarının belirlenmesi için varyans analizi yapılmış (GLM), ikiden fazla olan gruplar arasındaki farklılıkların önemli olup olmadığının belirlenmesinde de Duncan oklu Karşılaştırma Testi'nden yararlanılmıştır (SAS, 2010.SAS/STAT Software: Hangen and Enhanced, Version 9.2, SAS, Inst. Inc. Cary, N.C. USA).

3. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında 2008–2010 yılları arasında ameliyat edilen ve patolojik tanısı glial tümör olan 40 hasta çalışmamıza alındı. Çalışmaya katılan 40 hastanın 24’ü erkek (%60) 16’sı kadındı (%40). Bu hastaların 17 tanesi (%42.5) yüksek dereceli, 23 tanesi (%57.5) düşük derece glial tümörlü hastalardı. Düşük dereceli glial tümörlü hastaların 12’si erişkin erkek (%52.17) , 5’i erişkin kadın (%21.73) ve 6 ‘sı çocuk (%26.08), çocuk hastaların da 2’si kız, 4’ü erkek hastalardı. Yüksek dereceli glial tümörlü 17 hastanın 7 tanesi erişkin erkek (%41.17), 8 tanesi erişkin kadın (%47.05) ve 2 tanesi çocuk (%11.76) hastalardı. Çocukluk yaş grubundaki 8 hastanın 2 tanesi yüksek dereceli, 6 tanesi düşük dereceli glial tümörlü ve bu düşük dereceli tümör vakalarında 4 tanesinin astrositom olduğu tespit edildi. 32 erişkin yaş grubu hastanın 15 tanesi yüksek derece 17 tanesi düşük derece glial tümörlü vakalardı. Erişkin yaş grubunda 30–50 yaş arası en sık astrositer tümör vakalarının (9 hasta) olduğu, 40–70 yaş arasında ise yüksek dereceli (10 hasta) glial tümörlü vakaların olduğu görüldü (Tablo 7) .

Tablo 7. Hasta sayılarının cinsiyet, erişkin-çocuk, yüksek dereceli düşük dereceli glial tümör ayırımına göre dağılımı.

	Erişkin		Çocuk		Toplam	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastalar	7 (%41.17)	8 (%47.05)	1	1	8	9
Düşük Dereceli Glial tümörlü Hastalar	12 (%52.17)	5 (%21.73)	4	2	16	7
Toplam	19	13	5	3	24 (%60)	16 (%40)
Genel Toplam	32 (%80)		8 (%20)		40	

Tüm hastalar yaş gruplarına göre incelendiğinde 0–19 yaş hasta sayısı 8 (%20), 20–39 yaş hasta sayısı 9 (%22.5) , 40–59 yaş hasta sayısı 13 (%32.5), 60 yaş üzeri hasta sayısı 10 (%25) idi (Tablo 8) .

Tablo 8. Yaş gruplarına göre hasta sayıları ve yüzdeleri

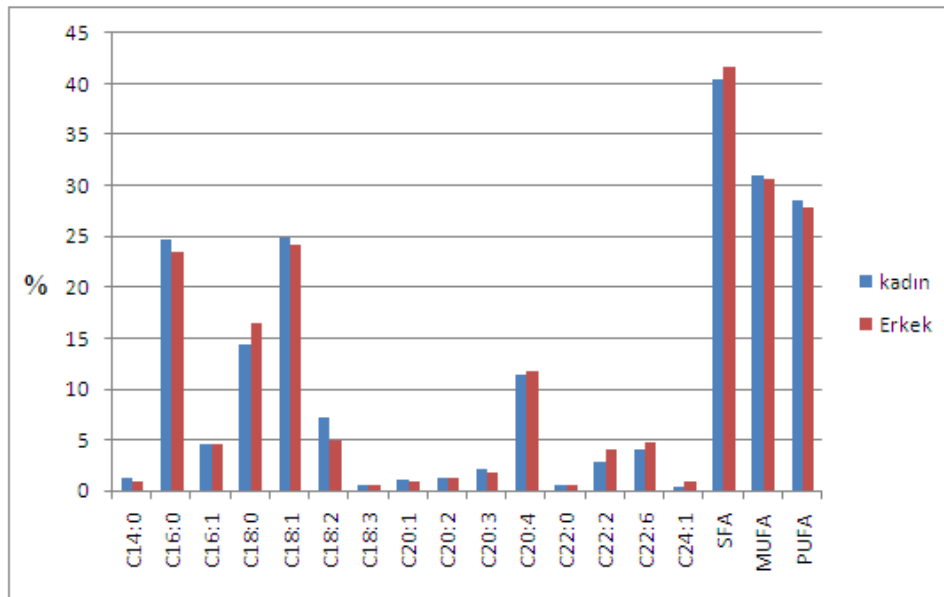
0–19 yaş	20–39 yaş	40–59 yaş	60 yaş üzeri
8 (%20)	9 (%22.5)	13 (%32.5)	10 (%25)

Glial beyin tümörleri ve serbest yağ asitleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla bazı parametreler ele alınmış olup bu parametreler ve sonuçları şunlardır.

3.1. Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusu Ve Serum Yağ Asitleri Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi

3.1.1. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Tümör Dokusu Yağ Asit Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi

Tümör dokusunda C16:0, C18:1 ve PUFA düzeyleri kadın, C22:2, C22:6 ve SFA düzeyleri erkek cinsiyette daha yüksekti. Fakat istatistiksel olarak bu yükseklik anlamlı değildi (Şekil 13).



Şekil 13. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Cinsiyete Göre Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyleri

Düşük dereceli glial tümörlü erişkinlerin tümör dokularındaki yağ asiti düzeyleri cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu (Tablo 9).

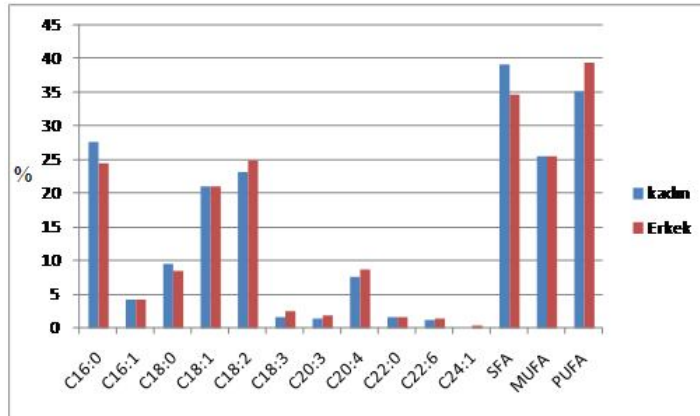
Tablo 9. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyinin Cinsiyete Göre Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	Cinsiyet		Önem Düzeyi ¹
	Kadın	Erkek	
	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (n=5)	$\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ (n=12)	
C14:0	1.179 ± 0.222	0.925 ± 0.128	ös
C16:0	24.687 ± 1.374	23.498 ± 0.793	ös
C16:1	4.636 ± 0.442	4.586 ± 0.255	ös
C18:0	14.416 ± 1.698	16.524 ± 0.980	ös
C18:1	24.881 ± 1.329	24.124 ± 0.768	ös
C18:2	7.236 ± 1.497	4.912 ± 0.865	ös
C18:3	0.488 ± 0.174	0.553 ± 0.100	ös
C20:1	0.986 ± 0.137	0.901 ± 0.079	ös
C20:2	1.272 ± 0.146	1.160 ± 0.084	ös
C20:3	2.153 ± 0.565	1.762 ± 0.326	ös
C20:4	11.466 ± 1.197	11.797 ± 0.691	ös
C22:0	0.509 ± 0.071	0.542 ± 0.041	ös
C22:2	2.843 ± 0.632	3.983 ± 0.365	ös
C22:6	3.995 ± 0.872	4.642 ± 0.504	ös
C24:1	0.426 ± 0.302	0.819 ± 0.174	ös
SFA	40.514 ± 1.267	41.679 ± 0.731	ös
MUFA	30.929 ± 1.508	30.677 ± 0.871	ös
PUFA	28.557 ± 1.895	27.759 ± 1.094	ös

¹Ös: Önemsiz.

3.1.2. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastaların Serumda Yağ Asit Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi

Serumda C16:0, C18:0 ve SFA düzeyleri kadın, C18:2, C18:3, C20:4 ve PUFA düzeyleri erkek cinsiyette yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 14).



Şekil 14. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyinin Cinsiyet İle İlişkisi.

Düşük dereceli glial tümörlü erişkin hastaların serumundaki yağ asit düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu (Tablo 11).

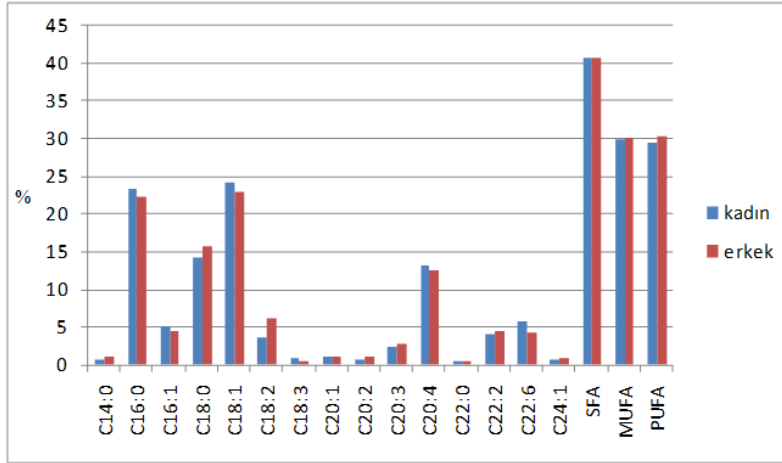
Tablo 10. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyinin Cinsiyete Göre Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	Cinsiyet		Önem Düzeyi ²
	Kadın $\bar{X} \pm S_x$ (n=5)	Erkek $\bar{X} \pm S_x$ (n=12)	P
C16:0	27.803 $\pm$ 1.699	24.556 $\pm$ 0.981	ös
C16:1	4.314 $\pm$ 0.720	4.236 $\pm$ 0.415	ös
C18:0	9.671 $\pm$ 1.059	8.624 $\pm$ 0.611	ös
C18:1	21.210 $\pm$ 1.548	21.138 $\pm$ 0.893	ös
C18:2	23.254 $\pm$ 2.997	24.994 $\pm$ 1.730	ös
C18:3	1.629 $\pm$ 0.474	2.473 $\pm$ 0.274	ös
C20:3	1.429 $\pm$ 0.342	1.871 $\pm$ 0.197	ös
C20:4	7.670 $\pm$ 1.183	8.814 $\pm$ 0.683	ös
C22:0	1.802 $\pm$ 0.835	1.603 $\pm$ 0.482	ös
C22:6	1.215 $\pm$ 0.214	1.402 $\pm$ 0.124	ös
C24:1	0.000 $\pm$ 0.157	0.321 $\pm$ 0.091	ös
SFA	39.276 $\pm$ 2.475	34.783 $\pm$ 1.429	ös
MUFA	25.524 $\pm$ 1.878	25.699 $\pm$ 1.084	ös
PUFA	35.198 $\pm$ 2.847	39.516 $\pm$ 1.644	ös

Ös: Önemsiz.

3.1.3. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastalarda Tümör Dokusu Yağ Asit Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi

Tümör dokusunda C16:0, C16:1, C18:1, C20:4, C22:6 düzeyleri kızlarda, C18:0, C18:2 ve PUFA düzeyleri erkeklerde yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 15).



Şekil 15. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastalarda Cinsiyete Göre Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyleri

Düşük dereceli glial tümörlü çocukların cinsiyetine göre tümör dokularındaki yağ asit düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiyordu (Tablo 11).

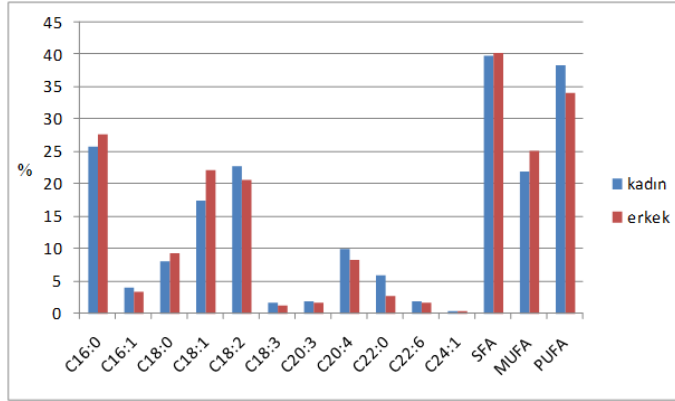
Tablo 11. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asit Düzeylerinin Cinsiyete Göre Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	Cinsiyet		Önem Düzeyi ¹
	Kadın $\bar{X} \pm S_x$ (n=2)	Erkek $\bar{X} \pm S_x$ (n=4)	
C14:0	0.691 ± 0.244	1.073 ± 0.173	ös
C16:0	23.310 ± 0.967	22.258 ± 0.684	ös
C16:1	5.059 ± 0.361	4.409 ± 0.255	ös
C18:0	14.300 ± 1.643	15.770 ± 1.162	ös
C18:1	24.181 ± 0.456	22.863 ± 0.322	ös
C18:2	3.586 ± 1.481	6.085 ± 1.047	ös
C18:3	0.804 ± 0.270	0.380 ± 0.191	ös
C20:1	1.048 ± 0.105	1.014 ± 0.074	ös
C20:2	0.740 ± 0.175	1.048 ± 0.124	ös
C20:3	2.304 ± 0.226	2.836 ± 0.160	ös
C20:4	13.145 ± 2.218	12.480 ± 1.568	ös
C22:0	0.445 ± 0.058	0.483 ± 0.041	ös
C22:2	4.073 ± 0.779	4.420 ± 0.551	ös
C22:6	5.773 ± 0.591	4.286 ± 0.418	ös
C24:1	0.728 ± 0.308	0.863 ± 0.218	ös
SFA	40.824 ± 1.897	40.820 ± 1.341	ös
MUFA	29.924 ± 0.826	30.197 ± 0.584	ös
PUFA	29.450 ± 1.637	30.341 ± 1.158	ös

¹Ös: Önemsiz.

3.1.4. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastaların Serumunda Yağ Asit Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi

Serumda C18:2, C20:4, C22:0 ve PUFA düzeyi kız, C16:0, C18:0, C18:1 ve MUFA düzeyleri düzeyleri erkek cinsiyette daha yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 16).



Şekil 16. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastalarda Serum Yağ Asitleri Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi

Düşük dereceli glial tümörlü çocuk hastaların serumundaki yağ asit düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 12).

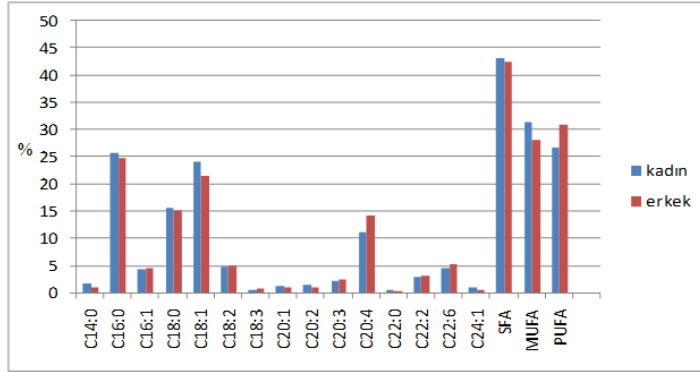
Tablo 12. Düşük Dereceli Glial Tümörlü Çocuk Hastalarda Cinsiyete Göre Serum Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	Cinsiyet		Önem Düzeyi ²
	Kadın $\bar{X} \pm S_x$ (n=2)	Erkek $\bar{X} \pm S_x$ (n=4)	P
C16:0	25.908 $\pm$ 0.884	27.639 $\pm$ 0.625	ös
C16:1	4.106 $\pm$ 0.368	3.351 $\pm$ 0.260	ös
C18:0	8.210 $\pm$ 0.368	9.286 $\pm$ 0.260	ös
C18:1	17.584 $\pm$ 1.690	22.258 $\pm$ 1.195	ös
C18:2	22.746 $\pm$ 0.882	20.749 $\pm$ 0.624	ös
C18:3	1.766 $\pm$ 0.160	1.332 $\pm$ 0.113	ös
C20:3	1.979 $\pm$ 0.181	1.673 $\pm$ 0.128	ös
C20:4	9.970 $\pm$ 0.770	8.355 $\pm$ 0.545	ös
C22:0	5.890 $\pm$ 1.279	2.714 $\pm$ 0.905	ös
C22:6	1.943 $\pm$ 0.185	1.612 $\pm$ 0.131	ös
C24:1	0.370 $\pm$ 0.233	0.492 $\pm$ 0.165	ös
SFA	39.869 $\pm$ 0.396	40.350 $\pm$ 0.280	ös
MUFA	21.870 $\pm$ 1.984	25.246 $\pm$ 1.403	ös
PUFA	38.410 $\pm$ 2.428	34.020 $\pm$ 1.717	ös

Ös: Önemli

3.1.5. Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Tümör Dokusu Yağ Asit Düzeylerinin Cinsiyetle İlişkisi

Tümör dokusunda C14:0, C16:0, C18:1, SFA ve MUFA düzeyleri kadın, C22:6, PUFA düzeyleri erkek cinsiyette yüksekti. Fakat bu yükseklik anlamlı değildi. C20:4 düzeyi ise erkek cinsiyette yüksekti ve her iki cins karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p<0.05$) (Şekil 17).



Şekil 17. Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Tümör Dokusu Yağ Asiti Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi

Yüksek dereceli glial tümörlü erişkinlerin tümör dokularında yağ asit düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde C20:4 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık vardı ($p<0.05$) (Tablo 13).

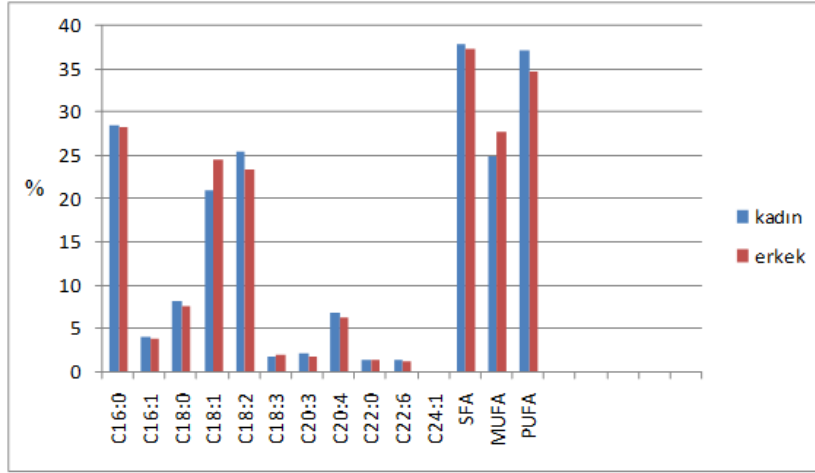
Tablo 13. Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	Cinsiyet		Önem Düzeyi ²
	Kadın $\bar{X} \pm S_x$ (n=8)	Erkek $\bar{X} \pm S_x$ (n=7)	P
C14:0	1.659 ± 0.231	0.967 ± 0.262	ös
C16:0	25.705 ± 1.326	24.660 ± 1.503	ös
C16:1	4.301 ± 0.373	4.566 ± 0.422	ös
C18:0	15.590 ± 1.221	15.211 ± 1.385	ös
C18:1	24.077 ± 1.045	21.557 ± 1.185	ös
C18:2	4.797 ± 1.012	4.996 ± 1.148	ös
C18:3	0.383 ± 0.125	0.640 ± 0.141	ös
C20:1	1.176 ± 0.220	0.993 ± 0.249	ös
C20:2	1.299 ± 0.154	0.908 ± 0.175	ös
C20:3	2.011 ± 0.267	2.412 ± 0.303	ös
C20:4	11.069 ± 0.886 ^B	14.258 ± 1.005 ^A	*
C22:0	0.418 ± 0.047	0.347 ± 0.054	ös
C22:2	2.756 ± 0.747	3.025 ± 0.848	ös
C22:6	4.401 ± 0.656	5.178 ± 0.744	ös
C24:1	0.947 ± 0.226	0.489 ± 0.256	ös
SFA	43.155 ± 1.483	42.408 ± 1.681	ös
MUFA	31.356 ± 1.232	27.969 ± 1.396	ös
PUFA	26.648 ± 1.924	30.885 ± 2.182	ös

¹A, B: Farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar arasındaki fark $p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.001$ düzeylerinde önemlidir. ²* $p<0.05$; ös: önemsiz.

3.1.6. Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastaların Serum Yağ Asit Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi

Serumda C18:0, C18:2, C20:4 ve PUFA düzeyi kadın, C18:1 ve MUFA düzeyleri erkek cinsiyette yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. C22:0 düzeyinin yüksekliği ise istatistiksel olarak erkek cinsiyette anlamlı artmıştır ($p<0.05$) (Şekil 18).



Şekil 18. Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Serum Yağ Asitleri Düzeylerinin Cinsiyet İle İlişkisi

Yüksek dereceli glial tümörlü erişkinlerin serumlarındaki yağ asit düzeyleri cinsiyete göre bakıldığında C22:0 düzeyinin yüksekliği erkek cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p<0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Erişkin Hastalarda Cinsiyete Göre Serum Yağ Asitleri Ölçüm Değerleri

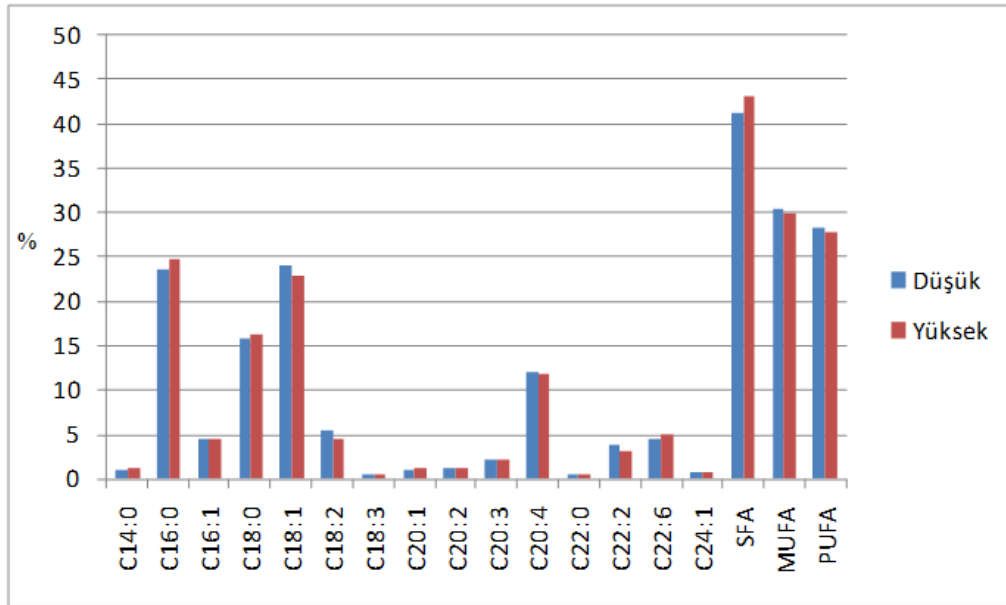
Yağ Asitleri	Cinsiyet		Önem Düzeyi ¹
	Kadın $\bar{X} \pm S_x$ (n=8)	Erkek $\bar{X} \pm S_x$ (n=7)	P
C16:0	28.542 ± 1.862	28.369 ± 1.643	ös
C16:1	3.975 ± 0.456	3.706 ± 0.403	ös
C18:0	8.095 ± 0.665	7.641 ± 0.586	ös
C18:1	20.914 ± 1.614	24.590 ± 1.423	ös
C18:2	25.390 ± 2.009	23.382 ± 1.772	ös
C18:3	1.770 ± 0.276	1.851 ± 0.244	ös
C20:3	2.116 ± 0.125	1.685 ± 0.110	ös
C20:4	6.818 ± 0.698	6.315 ± 0.616	ös
C22:0	1.229 ± 0.117 ^B	1.376 ± 0.103 ^A	*
C22:6	1.244 ± 0.169	1.203 ± 0.149	ös
C24:1	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	ös
SFA	37.895 ± 2.416	37.395 ± 2.130	ös
MUFA	24.814 ± 1.509	27.764 ± 1.331	ös
PUFA	37.245 ± 2.493	34.719 ± 2.199	ös

¹A, B: Farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar arasındaki fark $p<0.05$ düzeyinde önemlidir. ²* $P<0.05$; ös: önemsiz.

3.2. Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusu ve Serum Yağ Asit Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

3.2.1. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastaların Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Tümör dokuda C18:1, C18:2, MUFA ve PUFA düzeyleri düşük dereceli, C16:0, C18:0 ve SFA düzeyleri yüksek dereceli tümörlerde yüksek bulundu. Fakat bu yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. C22:0 düzeyinin düşük dereceli glial tümörlü hastalarda yüksekliği ise istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p<0.05$) (Şekil 19).



Şekil 19. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Düşük dereceli glial tümörlü hastaların tümör dokularında C22:0 düzeyinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p<0.05$) (Tablo 15).

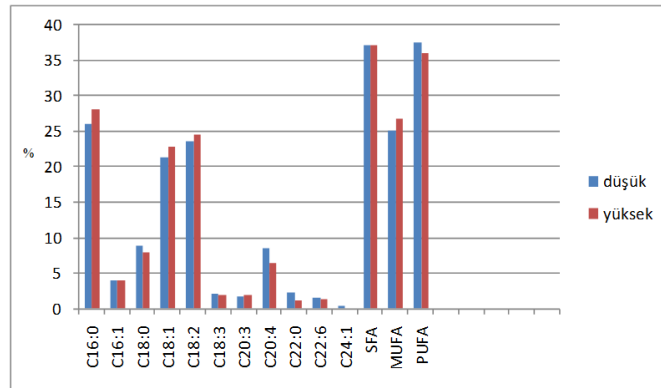
Tablo 15. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusu Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	TİP		Önem Düzeyi ²
	Düşük $\bar{X} \pm S_x$ (n=23)	Yüksek $\bar{X} \pm S_x$ (n=17)	P
C14:0	1.012 $\pm$ 0.126	1.235 $\pm$ 0.145	ös
C16:0	23.652 $\pm$ 0.700	24.881 $\pm$ 0.815	ös
C16:1	4.477 $\pm$ 0.191	4.581 $\pm$ 0.222	ös
C18:0	15.758 $\pm$ 0.750	16.346 $\pm$ 0.872	ös
C18:1	24.148 $\pm$ 0.574	22.933 $\pm$ 0.667	ös
C18:2	5.484 $\pm$ 0.588	4.546 $\pm$ 0.684	ös
C18:3	0.526 $\pm$ 0.074	0.529 $\pm$ 0.087	ös
C20:1	0.983 $\pm$ 0.095	1.081 $\pm$ 0.110	ös
C20:2	1.131 $\pm$ 0.081	1.129 $\pm$ 0.094	ös
C20:3	2.079 $\pm$ 0.193	2.099 $\pm$ 0.225	ös
C20:4	12.047 $\pm$ 0.592	11.830 $\pm$ 0.688	ös
C22:0	0.521 $\pm$ 0.026 ^A	0.378 $\pm$ 0.030 ^B	*
C22:2	3.761 $\pm$ 0.367	3.021 $\pm$ 0.426	ös
C22:6	4.455 $\pm$ 0.352	4.938 $\pm$ 0.410	ös
C24:1	0.715 $\pm$ 0.128	0.767 $\pm$ 0.149	ös
SFA	41.362 $\pm$ 0.782	43.268 $\pm$ 0.909	ös
MUFA	30.539 $\pm$ 0.669	29.963 $\pm$ 0.778	ös
PUFA	28.411 $\pm$ 1.005	27.900 $\pm$ 1.169	ös

¹A, B: Farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar arasındaki fark p< 0.01, p<0.05 ve p<0.001 düzeylerinde önemlidir. ²*p<0.05; ös: önemsiz.

3.2.2. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastaların Serumundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Serumda PUFA düzeyleri düşük dereceli, C16:0, C18:1, C18:2 ve MUFA düzeyleri yüksek dereceli tümörlerde yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Düşük dereceli glial tümörlerde C20:4, C22:0, C24:1 düzeylerinin yüksekliği ise istatistiksel olarak anlamlı artmıştır (p<0.05) (Şekil 20).



Düşük: Düşük dereceli glial tümör. *Yüksek:* Yüksek dereceli glial tümör.

Şekil 20. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastalarda Serum Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Düşük dereceli glial tümörlü hastaların serumunda C20:4, C22:0, C24:1 yağ asit düzeylerinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p<0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	TİP		Önem Düzeyi ²
	Düşük $\bar{X} \pm S_x$ (n=23)	Yüksek $\bar{X} \pm S_x$ (n=17)	P
C16:0	25.993 $\pm$ 0.816	28.053 $\pm$ 0.949	ös
C16:1	4.024 $\pm$ 0.255	3.954 $\pm$ 0.296	ös
C18:0	8.934 $\pm$ 0.366	7.895 $\pm$ 0.426	ös
C18:1	21.243 $\pm$ 0.763	22.794 $\pm$ 0.888	ös
C18:2	23.565 $\pm$ 1.056	24.582 $\pm$ 1.229	ös
C18:3	2.010 $\pm$ 0.183	1.979 $\pm$ 0.213	ös
C20:3	1.741 $\pm$ 0.110	1.823 $\pm$ 0.128	ös
C20:4	8.545 $\pm$ 0.405 ^A	6.506 $\pm$ 0.471 ^B	*
C22:0	2.218 $\pm$ 0.317 ^A	1.196 $\pm$ 0.369 ^B	*
C22:6	1.443 $\pm$ 0.088	1.259 $\pm$ 0.103	ös
C24:1	0.285 $\pm$ 0.052 ^A	0.000 $\pm$ 0.061 ^B	*
SFA	37.256 $\pm$ 1.104	37.162 $\pm$ 1.284	ös
MUFA	25.158 $\pm$ 0.761	26.750 $\pm$ 0.885	ös
PUFA	37.531 $\pm$ 1.202	36.003 $\pm$ 1.398	ös

¹A, B: Farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar arasındaki fark $p< 0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.001$ düzeylerinde önemlidir. ²* $P<0.05$; ös: önemsiz.

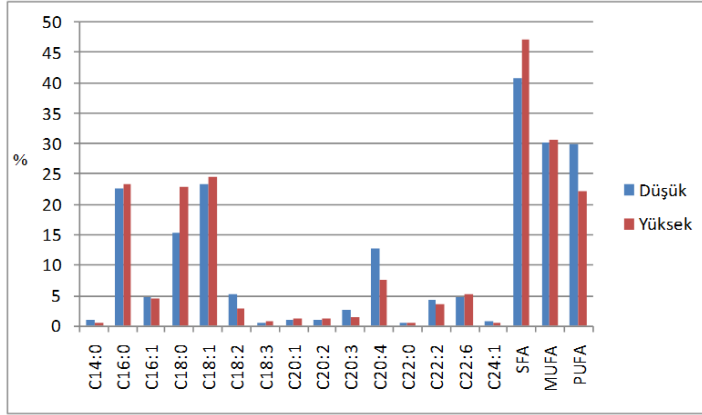
3.3. Yaş Gruplarına Göre Tümör Dokusu ve Serum Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Hastalar 0–19, 20–39, 40–59 ve 60 yaş üzeri olarak gruplara ayrıldı.

3.3.1a. Düşük ve Yüksek Derece Glial Tümörlü 0–19 Yaş Grubu Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Tümör dokuda C18:2, C20:4 düzeyleri düşük dereceli, C16:0, C18:1 ve SFA düzeyleri yüksek dereceli tümörlerde yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak

anlamli değildi. C20:3 ve PUFA düşük dereceli, C18:0 yüksek dereceli glial tümörlü hastalarda yüksekliği istatistiksel olarak anlamli artmıştır ($p<0.05$) (şekil 21).



şekil 21. Düşük ve Yüksek Dereceli 0–19 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

0–19 yaş grubu glial tümörlü hastaların tümör dokularındaki yağ asit düzeyi karşılaştırıldığında C20:3, C18:0 ve PUFA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamli düzeyde yüksek olduğu grld ($p<0.05$) (Tablo 17).

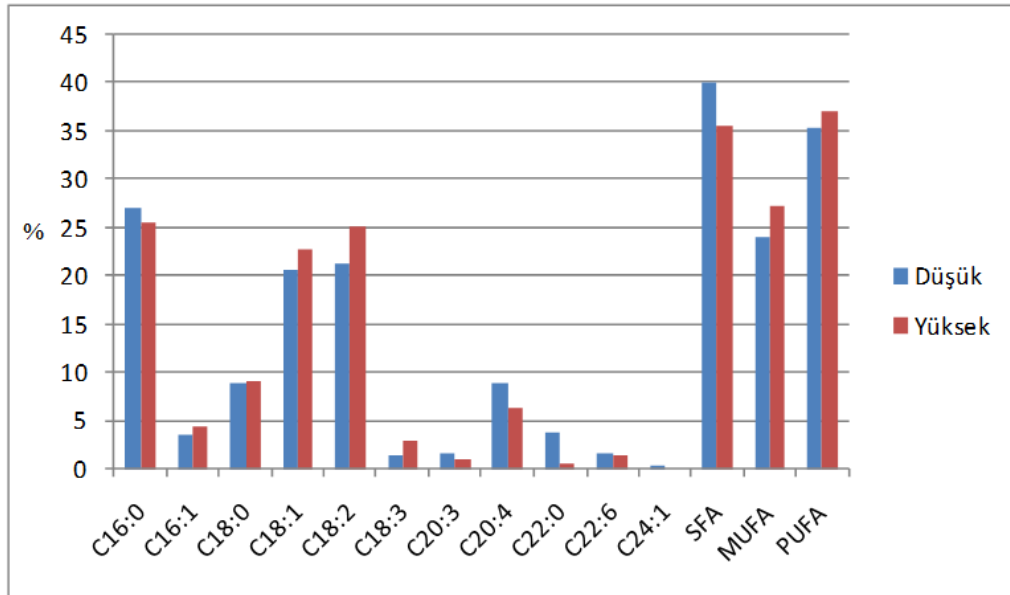
Tablo 17. Düşük ve Yüksek Dereceli 0–19 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyi lm Değerleri

Yağ Asitleri	TİP		nem Düzeyi ²
	Düşük	Yüksek	P
	$\bar{X} \pm S_x^-$ (n=6)	$\bar{X} \pm S_x^-$ (n=2)	
C14:0	0.945 ± 0.137	0.535 ± 0.237	s
C16:0	22.608 ± 1.407	23.322 ± 2.437	s
C16:1	4.625 ± 0.285	4.417 ± 0.494	s
C18:0	15.280 ± 0.855 ^B	22.945 ± 1.480 ^A	*
C18:1	23.302 ± 0.791	24.430 ± 1.370	s
C18:2	5.252 ± 0.874	2.935 ± 1.514	s
C18:3	0.521 ± 0.151	0.724 ± 0.262	s
C20:1	1.025 ± 0.084	1.275 ± 0.146	s
C20:2	0.944 ± 0.133	1.240 ± 0.231	s
C20:3	2.658 ± 0.147 ^A	1.411 ± 0.256 ^B	*
C20:4	12.702 ± 1.053	7.565 ± 1.825	s
C22:0	0.470 ± 0.031	0.446 ± 0.055	s
C22:2	4.304 ± 0.649	3.441 ± 1.124	s
C22:6	4.781 ± 0.501	5.097 ± 0.868	s
C24:1	0.817 ± 0.195	0.545 ± 0.339	s
SFA	40.821 ± 1.803	47.251 ± 3.123	s
MUFA	30.105 ± 0.822	30.668 ± 1.425	s
PUFA	30.043 ± 1.155 ^A	22.079 ± 2.002 ^B	*

¹A, B: Farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar arasındaki fark $p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.001$ düzeylerinde önemlidir. ²* $p<0.05$; s: nemsiz.

3.3.1b. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü 0–19 Yaş Grubu Hastaların Serumunda Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Serumda C16:0, C22:0 düzeyleri düşük dereceli, C18:1, MUFA ve PUFA düzeyleri yüksek dereceli glial tümörlü hastalarda yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. C20:3, C20:4 düzeylerinin düşük dereceli, C18:2, C18:3 düzeylerinin yüksek dereceli glial tümörlü hastalardaki yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p<0.05$). SFA düzeyinin düşük dereceli glial tümörlü hastalardaki yüksekliği istatistiksel olarak belirgin anlamlı artmıştır ($p<0.001$) (Şekil 22).



Şekil 22. Düşük ve Yüksek Dereceli 0–19 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Serumda 0–19 yaş arası yağ asit düzeylerine bakıldığında C20:3, C20:4 düzeylerinin düşük dereceli, C18:2, C18:3 düzeylerinin yüksek derece glial tümörlü hastalarda yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p<0.05$). SFA düzeyinin düşük dereceli glial tümörlü hastalardaki yüksekliği istatistiksel olarak çok anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 18).

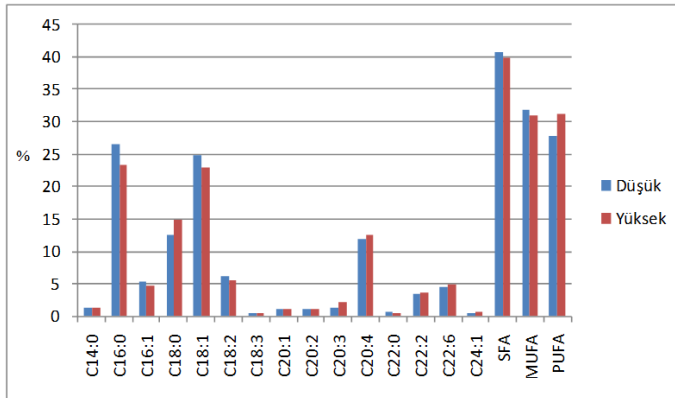
Tablo 18. Düşük ve Yüksek Dereceli 0–19 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri.

Yağ Asitleri	TİP		Önem Düzeyi ²
	Düşük	Yüksek	P
	$\bar{X} \pm S_x$ (n=6)	$\bar{X} \pm S_x$ (n=2)	
C16:0	27.062 ± 0.572	25.695 ± 0.990	ös
C16:1	3.602 ± 0.342	4.453 ± 0.593	ös
C18:0	8.927 ± 0.412	9.270 ± 0.715	ös
C18:1	20.700 ± 1.209	22.851 ± 2.095	ös
C18:2	21.414 ± 0.624 ^B	25.155 ± 1.082 ^A	*
C18:3	1.476 ± 0.249 ^B	2.893 ± 0.431 ^A	*
C20:3	1.774 ± 0.103 ^A	1.123 ± 0.179 ^B	*
C20:4	8.893 ± 0.478 ^A	6.392 ± 0.828 ^B	*
C22:0	3.775 ± 0.872	0.633 ± 1.511	ös
C22:6	1.722 ± 0.118	1.530 ± 0.204	ös
C24:1	0.451 ± 0.112	0.000 ± 0.194	ös
SFA	40.189 ± 0.212 ^A	35.599 ± 0.368 ^B	***
MUFA	24.120 ± 1.144	27.304 ± 1.982	ös
PUFA	35.483 ± 1.424	37.096 ± 2.467	ös

Ös: Önemsiz; * p<0.05; *** p<0.001

3.3.2a. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü 20–39 Yaş Grubu Hastaların Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Tümör dokusunda C16:0, C16:1, C18:1,C18:2, SFA ve MUFA düzeyleri düşük dereceli, C20:4 ve PUFA düzeyleri yüksek dereceli tümörlerde yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 23).



Şekil 23. Düşük ve Yüksek Dereceli 20–39 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi.

Düşük ve yüksek dereceli glial tümörlü 20–39 yaş grubu hastaların tümör dokularındaki yağ asitleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 19).

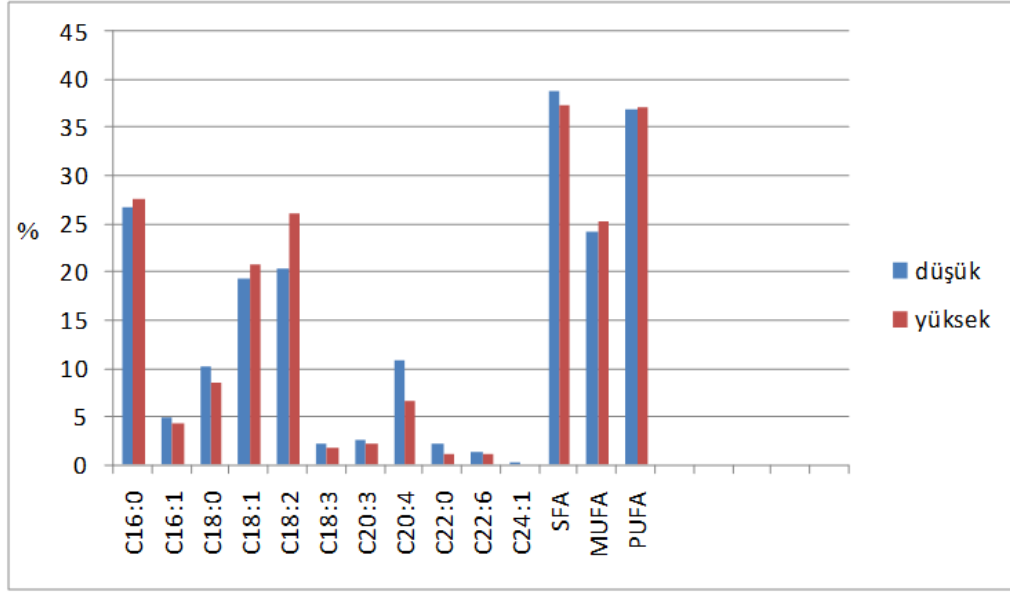
Tablo 19. Düşük ve Yüksek Dereceli 20–39 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	TİP		Önem Düzeyi ²
	Düşük $\bar{X} \pm S_x$ (n=4)	Yüksek $\bar{X} \pm S_x$ (n=5)	P
C14:0	1.358 ± 0.386	1.266 ± 0.345	ös
C16:0	26.624 ± 1.788	23.423 ± 1.600	ös
C16:1	5.224 ± 0.405	4.721 ± 0.363	ös
C18:0	12.445 ± 1.362	14.794 ± 1.219	ös
C18:1	24.843 ± 1.761	22.879 ± 1.575	ös
C18:2	6.110 ± 1.917	5.440 ± 1.715	ös
C18:3	0.497 ± 0.225	0.519 ± 0.201	ös
C20:1	1.033 ± 0.342	1.063 ± 0.306	ös
C20:2	1.037 ± 0.274	1.135 ± 0.245	ös
C20:3	1.340 ± 0.498	2.166 ± 0.445	ös
C20:4	11.926 ± 1.924	12.530 ± 1.720	ös
C22:0	0.540 ± 0.071	0.433 ± 0.063	ös
C22:2	3.498 ± 0.974	3.534 ± 0.871	ös
C22:6	4.516 ± 0.704	4.953 ± 0.629	ös
C24:1	0.469 ± 0.300	0.707 ± 0.269	ös
SFA	40.778 ± 0.988	39.861 ± 0.884	ös
MUFA	31.776 ± 2.233	31.014 ± 1.997	ös
PUFA	27.908 ± 2.464	31.206 ± 2.204	ös

Ös: Önemsiz.

3.3.2b. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü 20–39 Yaş Grubu Hastaların Serumundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Serumda C18:0, C20:4 ve SFA düzeyleri düşük dereceli, C16:0, C18:1, C18:2 ve MUFA düzeyleri yüksek dereceli glial tümörlü hastalarda yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 24).



Şekil 24. Düşük ve Yüksek Dereceli 20–39 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Düşük ve yüksek dereceli glial tümörlü 20–39 yaş grubu hastalarda serumdaki yağ asitleri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 20).

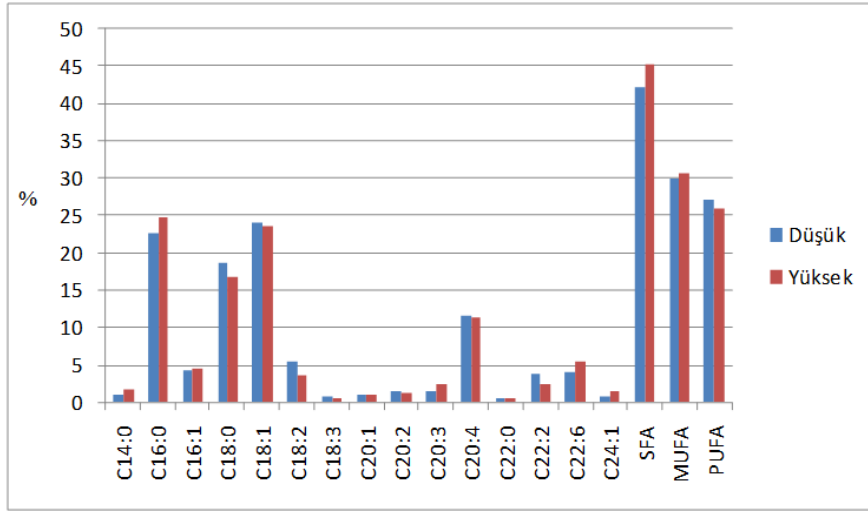
Tablo 20. Düşük ve Yüksek Dereceli 20–39 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	TİP		Önem Düzeyi ²
	Düşük $\bar{X} \pm S_x$ (n=4)	Yüksek $\bar{X} \pm S_x$ (n=5)	P
C16:0	26.771 ± 1.858	27.691 ± 1.662	ös
C16:1	4.753 ± 0.529	4.326 ± 0.473	ös
C18:0	10.099 ± 0.532	8.583 ± 0.476	ös
C18:1	19.244 ± 1.620	20.827 ± 1.449	ös
C18:2	20.453 ± 2.099	26.087 ± 1.877	ös
C18:3	2.069 ± 0.386	1.697 ± 0.345	ös
C20:3	2.576 ± 0.278	2.056 ± 0.249	ös
C20:4	10.734 ± 1.360	6.525 ± 1.217	ös
C22:0	1.996 ± 0.816	1.156 ± 0.730	ös
C22:6	1.138 ± 0.257	1.076 ± 0.230	ös
C24:1	0.158 ± 0.103	0.000 ± 0.092	ös
SFA	38.866 ± 2.320	37.447 ± 2.075	ös
MUFA	24.161 ± 1.903	25.261 ± 1.702	ös
PUFA	36.972 ± 2.433	37.069 ± 2.176	ös

Ös: Önemsiz

3.3.3a. Düşük ve Yüksek Derece Glial Tümörlü 40–59 Yaş Grubu Hastaların Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Tümör dokusunda C18:1, C18:2 ve PUFA düzeyleri düşük dereceli, C16:0, SFA ve MUFA düzeyleri ise yüksek dereceli tümörlerde yüksek bulundu. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. C22:0 düzeyinin düşük dereceli glial tümörlü hastalardaki yüksekliği istatistiksel olarak oldukça anlamlı artmıştır ($p<0.05$) (Şekil 25).



Şekil 25. Düşük ve Yüksek Dereceli 40–59 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi.

40–59 yaş grubundaki düşük dereceli glial tümörlü hastaların tümör dokularında C22:0 düzeyinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p<0.05$) (Tablo 21).

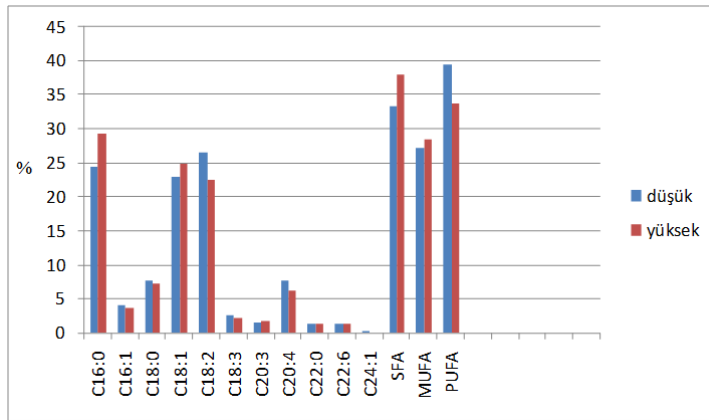
Tablo 21. Düşük ve Yüksek Dereceli 40–59 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri.

Yağ Asitleri	TİP		Önem Düzeyi ²
	Düşük $\bar{X} \pm S_z$ (n=7)	Yüksek $\bar{X} \pm S_z$ (n=5)	P
C14:0	0.844 $\pm$ 0.256	1.659 $\pm$ 0.303	ös
C16:0	22.734 $\pm$ 1.236	24.834 $\pm$ 1.463	ös
C16:1	4.334 $\pm$ 0.360	4.584 $\pm$ 0.426	ös
C18:0	18.608 $\pm$ 1.530	16.837 $\pm$ 1.811	ös
C18:1	24.040 $\pm$ 1.177	23.599 $\pm$ 1.393	ös
C18:2	5.334 $\pm$ 0.935	3.439 $\pm$ 1.106	ös
C18:3	0.607 $\pm$ 0.122	0.577 $\pm$ 0.144	ös
C20:1	0.831 $\pm$ 0.139	0.998 $\pm$ 0.164	ös
C20:2	1.303 $\pm$ 0.091	1.189 $\pm$ 0.107	ös
C20:3	1.522 $\pm$ 0.312	2.309 $\pm$ 0.369	ös
C20:4	11.637 $\pm$ 1.065	11.246 $\pm$ 1.260	ös
C22:0	0.561 $\pm$ 0.055 ^A	0.364 $\pm$ 0.065 ^B	*
C22:2	3.752 $\pm$ 0.646	2.293 $\pm$ 0.764	ös
C22:6	3.904 $\pm$ 0.772	5.311 $\pm$ 0.914	ös
C24:1	0.727 $\pm$ 0.263	1.317 $\pm$ 0.311	ös
SFA	42.304 $\pm$ 1.417	45.322 $\pm$ 1.676	ös
MUFA	30.012 $\pm$ 1.337	30.720 $\pm$ 1.582	ös
PUFA	27.155 $\pm$ 1.784	25.843 $\pm$ 2.110	ös

¹A, B: Farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar arasındaki fark p< 0.01, p<0.05 ve p<0.001 düzeylerinde önemlidir. ²*P<0.05; ös: önemsiz.

3.3.3b. Düşük ve Yüksek Derece Glial Tümörlü 40–59 Yaş Grubu Hastaların Serumundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Serumda C18:2, C20:4 ve PUFA düzeyleri düşük dereceli, C16:0, C18:1, SFA ve MUFA düzeyleri yüksek dereceli glial tümörlü hastalarda yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 26).



Şekil 26. Düşük ve Yüksek Dereceli 40–59 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Düşük ve yüksek dereceli glial tümörlü 40–59 yaş grubu hastalarda serumdaki yağ asitleri düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 22).

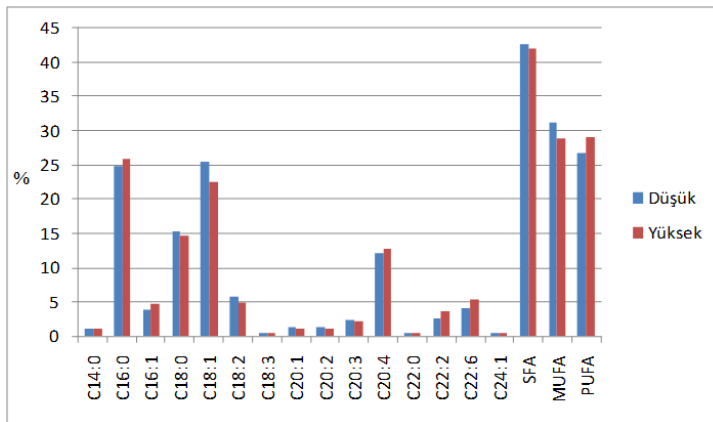
Tablo 22. Düşük ve Yüksek Dereceli 40–59 Yaş Grubu Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	TİP		Önem Düzeyi ²
	Düşük	Yüksek	P
	$\bar{X} \pm S_x$ (n=8)	$\bar{X} \pm S_x$ (n=5)	
C16:0	24.506 $\pm$ 1.773	29.377 $\pm$ 2.243	ös
C16:1	4.073 $\pm$ 0.515	3.515 $\pm$ 0.651	ös
C18:0	7.592 $\pm$ 0.678	7.185 $\pm$ 0.858	ös
C18:1	22.932 $\pm$ 1.370	24.929 $\pm$ 1.733	ös
C18:2	26.459 $\pm$ 2.581	22.554 $\pm$ 3.264	ös
C18:3	2.637 $\pm$ 0.383	2.224 $\pm$ 0.485	ös
C20:3	1.530 $\pm$ 0.152	1.668 $\pm$ 0.193	ös
C20:4	7.646 $\pm$ 0.574	6.086 $\pm$ 0.726	ös
C22:0	1.216 $\pm$ 0.326	1.290 $\pm$ 0.412	ös
C22:6	1.263 $\pm$ 0.107	1.295 $\pm$ 0.136	ös
C24:1	0.199 $\pm$ 0.081	0.000 $\pm$ 0.102	ös
SFA	33.315 $\pm$ 2.248	37.895 $\pm$ 2.843	ös
MUFA	27.205 $\pm$ 1.438	28.341 $\pm$ 1.819	ös
PUFA	39.478 $\pm$ 3.015	33.700 $\pm$ 3.814	ös

Ös: Önemsiz.

3.3.4a. Düşük ve Yüksek Derece Glial Tümörlü 60 Yaş Üzeri Hastaların Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Tümör dokusunda C18:1, C18:2, SFA ve MUFA düşük dereceli, C16:0, C20:4, C22:6 ve PUFA düzeyleri yüksek dereceli tümörlerde yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 27).



Şekil 27. Düşük ve Yüksek Dereceli 60 Yaş Üzeri Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Düşük dereceli ve yüksek dereceli glial tümörlü 60 yaş üzeri hastaların tümör dokularındaki yağ asitleri düzeyi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 23).

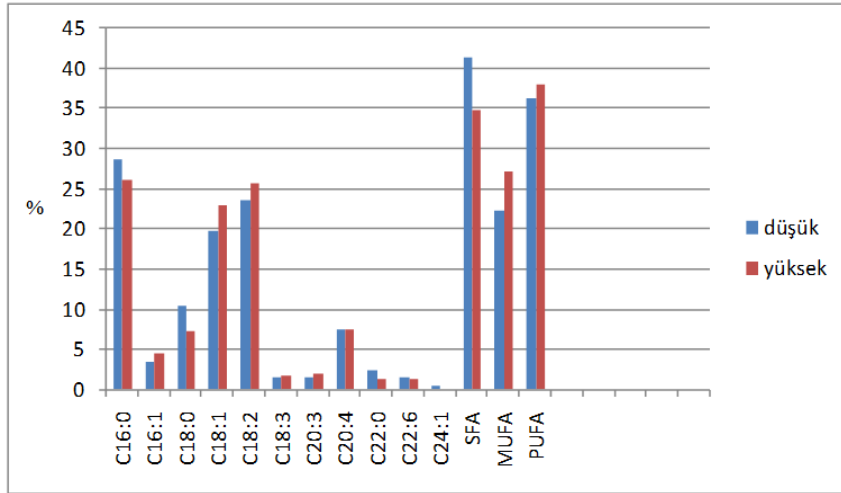
Tablo 23. Düşük ve Yüksek Dereceli 60 Yaş Üzeri Glial Tümörlü Hastalarda Tümör Dokusundaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	TİP		Önem Düzeyi ²
	Düşük $\bar{X} \pm S_x$ (n=4)	Yüksek $\bar{X} \pm S_x$ (n=6)	P
C14:0	1.116 ± 0.177	1.065 ± 0.161	ös
C16:0	24.845 ± 1.473	25.984 ± 1.344	ös
C16:1	3.829 ± 0.489	4.623 ± 0.446	ös
C18:0	15.329 ± 0.811	14.731 ± 0.740	ös
C18:1	25.433 ± 1.344	22.473 ± 1.227	ös
C18:2	5.641 ± 1.462	4.910 ± 1.335	ös
C18:3	0.495 ± 0.159	0.506 ± 0.145	ös
C20:1	1.208 ± 0.232	1.037 ± 0.211	ös
C20:2	1.271 ± 0.198	1.018 ± 0.181	ös
C20:3	2.299 ± 0.464	2.054 ± 0.423	ös
C20:4	12.010 ± 0.751	12.771 ± 0.686	ös
C22:0	0.515 ± 0.065	0.375 ± 0.059	ös
C22:2	2.619 ± 0.891	3.569 ± 0.813	ös
C22:6	4.078 ± 0.876	5.241 ± 0.800	ös
C24:1	0.491 ± 0.269	0.483 ± 0.245	ös
SFA	42.643 ± 1.650	42.003 ± 1.506	ös
MUFA	31.281 ± 1.427	28.770 ± 1.303	ös
PUFA	26.718 ± 2.381	29.126 ± 2.173	ös

Ös: Önemsiz.

3.3.4b. Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlü 60 Yaş Üzeri Hastaların Serumundaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

60 yaş üzeri glial tümörlü hastaların serumlarında C16:0, C22:0 düşük dereceli, C18:1, C18:2 ve PUFA düzeyleri yüksek dereceli glial tümörlü hastalarda yüksekti. Fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. C18:0 ve SFA düzeylerinin düşük dereceli, MUFA düzeylerinin ise yüksek dereceli glial tümörlü hastalarda yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p < 0.05$) (Şekil 28).



Şekil 28. Düşük ve Yüksek Dereceli 60 Yaş Üzeri Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeylerinin Tümör Derecesiyle İlişkisi

Düşük ve yüksek dereceli glial tümörlü 60 yaş üzeri hastaların serumunda C18:0 ve SFA düzeylerinin düşük dereceli, MUFA düzeylerinin ise yüksek dereceli glial tümörlü hastalardaki yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 24)

Tablo 24. Düşük ve Yüksek Dereceli 60 Yaş Üzeri Glial Tümörlü Hastalarda Serumdaki Yağ Asitleri Düzeyi Ölçüm Değerleri

Yağ Asitleri	TİP		Önem Düzeyi ²
	Düşük $\bar{X} \pm S_x$ (n=4)	Yüksek $\bar{X} \pm S_x$ (n=6)	P
C16:0	28.691 $\pm$ 1.745	26.140 $\pm$ 1.593	ös
C16:1	3.398 $\pm$ 0.558	4.368 $\pm$ 0.509	ös
C18:0	10.477 $\pm$ 0.624 ^A	7.302 $\pm$ 0.570 ^B	*
C18:1	19.683 $\pm$ 1.659	22.858 $\pm$ 1.514	ös
C18:2	23.458 $\pm$ 1.327	25.672 $\pm$ 1.211	ös
C18:3	1.448 $\pm$ 0.165	1.729 $\pm$ 0.150	ös
C20:3	1.440 $\pm$ 0.187	1.828 $\pm$ 0.171	ös
C20:4	7.417 $\pm$ 0.757	7.482 $\pm$ 0.691	ös
C22:0	2.279 $\pm$ 0.413	1.271 $\pm$ 0.377	ös
C22:6	1.560 $\pm$ 0.215	1.344 $\pm$ 0.196	ös
C24:1	0.326 $\pm$ 0.133	0.000 $\pm$ 0.121	ös
SFA	41.449 $\pm$ 1.819 ^A	34.711 $\pm$ 1.660 ^B	*
MUFA	22.343 $\pm$ 1.083 ^B	27.230 $\pm$ 0.989 ^A	*
PUFA	36.207 $\pm$ 1.655	38.057 $\pm$ 1.510	ös

¹A, B: Farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar arasındaki fark $p < 0.01$, $p < 0.05$ ve $p < 0.001$ düzeylerinde önemlidir. Ös: Önemli değil

3.3.5. Yüksek dereceli glial tümörlü çocuk hastalarda serum ve doku örnekleri istatistiksel çalışma yapılabilecek sayıda olmadığından değerlendirmeye alınamadı.

4. TARTIŞMA

Birden fazla çift bağ içeren, çift bağların hidrojenlerle sature edilemediği yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleridir. N ucundan ilk çift bağ 6. karbondan olanlara ($n-6 = \omega-6$), N ucundan ilk çift bağ 3 karbondan olanlara ($N-3 = \omega-3$) yağ asitleri denir. ω 7 ve ω 9 diğer üyelerdir. İnsanlar ω yağ asitlerinin sentezini yapamadıklarından bu yağ asitlerini dışardan almak zorundadır; bu yüzden bunlara esansiyel yağ asitleri denir. Ω yağ asitleri hücre membranının fosfolipid yapısında bulunurlar ve çok sayıda enzimin substratı olarak görev alırlar (131).

Yağ asitlerinin antitümörejenik etkisi 3 evrede incelenmiştir. Bu evreler:

1. Başlangıç evresi.
2. Yükselme evresi.
3. İlerleme evresidir.

Kanserin başlangıç döneminde yağ asitlerinin genetik düzenleme yaparak antitümörejenik etki yaptığı görülmüştür. Dokularda serbest radikallerden kaynaklanan oksidasyonu, karsinojen metabolizmasını ve karsinojenik DNA fragmanlarını modüle, 10,11,13,19 ve 20. kromozom üzerinde oluşabilen karsinojenik fragmanları inhibe ettiği görülmüştür (13,133, 158, 201).

Kanserin yükselme (promotion) ve ilerleme evresinde yükselme ve ilerlemeyi durdurup tümör hücrelerinde regresyona yol açtığı görülmüş bunu da hücre bölünmesi ve apoptozis üzerinden yapmıştır (133, 201). PUFA'ların gen ekspresyonunu nasıl yaptığı ise tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel mekanizma olarak spesifik genle ilişkide olan transkripsiyon faktörlerinin ve anahtar rol oynayan bir etkenin PUFA tarafından etkisinin artırılması sonucu olduğu düşünülmektedir. Son dönem yapılan çalışmalarda anahtar rolü PPAR γ 'nın yaptığı anlaşılmıştır (71, 242).

Biyolojik membranlar merkezinde yağ asit zincirleri bulunan çift katlı lipit tabakalarından oluşur. Bu hidrofobik yapı bir bariyer görevi üstlenip iyonların düzensiz hareketini önlediği gibi metabolik ürünlerin de zardan gelişigüzel geçişini sınırlar. Bunun yanı sıra membrana gömülü proteinler (enzimler, reseptörler, taşıyıcı proteinler) yağ asitleriyle etkileşim halindedirler. Membranda birden fazla çeşit yağ asit zincirleri lipit tabakayı oluştururken en sık 16 ve 22 karbon atomlu yağ asitleri bu yapıda yer alır. Normal membran yapısında %35–40 oranında doymuş yağ asitleri

bulunurken geri kalanı ise doymamış yağ asitleri olup 1 ve 6 arası çift bağ içerir. Lipit membranı oluşturan doymuş ve doymamış yağ asit zincirlerinin oranı değiştiğinde membranın bariyer fonksiyonu da değişir, membrana gömülü proteinlerin sinyal cevabında da belirgin değişiklikler olur (27). C22:0 (behenik asit) SFA grubundan doymuş yağ asitidir ve hücre membran bütünlüğü için önemlidir. Hücreler; membran akıcılığıyla kansere karşı korunurlar, direç gösterirler. Membrandaki akıcılığın hücreler arası iletişimde, hücre proliferasyonunda, hücre-hücre adhezyon ve adezyon kuvvet moleküllerinin sağlanmasında çok önemli rolü vardır. PUFA'lar ve SFA'lar membran akıcılığını sağlarlar (133, 259). Bizim çalışmamızda da yüksek ve düşük dereceli glial tümörlü 40–59 yaş grubu hastaların tümör dokularında C22:0 düzeyi yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı artmıştır. Ayrıca bu düzeyin düşük dereceli tümörlü hastalarda yüksek çıkması doku bütünlüğünün ve doku direncinin devam ettiğini göstermesi açısından daha da fazla anlam ihtiva eder. Glial tümörlerde yaş önemli bir prognostik faktördür. Genellikle 60 yaş altı iyi prognoz kriteri olarak kabul edilir. Bizim çalışmamızda da 60 yaş altı hasta grubunda C22:0 düzeyinin yüksek bulunması dikkat çekicidir. Ayrıca C22:0 serum düzeyleri de tümör dokusu C22:0 düzeylerine benzer olarak özellikle düşük dereceli glial tümörlerde belirgin olmak üzere bu yaş grubunda yüksek bulundu. C22:0 düzeyinin glial tümörlü hastaların takip ve tedavisinde prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bağımsız bir prognostik faktör olarak C22:0 düzeyi ile ilgili bu düşüncemiz klinik çalışmalarla desteklenmelidir.

C20:4; Araşidonik asit olarak adlandırılan yağ asitidir. Normalde AA'nin fizyolojik konsantrasyonu beyin dokusunda çok az düzeydedir (<0.01 mmol/kg). Beyinde iskemi gibi hücresel bir hasar geliştiğinde fosfolipazların etkisiyle serbest AA düzeyi artar (<0.5 mmol/kg). Doz bağımlı olarak ta C6 gliom hücre kültürlerinde astrositlerde şişmeye neden olduğu ve beyin ödemi artırdığı görülmüştür. Canlı hücrelerde AA, eikasonoid üretimini artırarak özellikle PG, LT ve superoksit anyon radikalleriyle hücresel şişme yaparak beyin ödemi ve hücre hasarı patogenezinde rol alıp toksik etkilerini gösterir. Hücre zarı hasarıyla mitokondrial disfonksiyon gelişir ve AA intrasellüler ortamda asidozis yapar. Oluşan iyon yüküyle serbest radikal özellikle de peroksil radikali oluşumu indüklenmekte bu da lipit peroksidasyonunu başlatmaktadır. Bunun sonucunda hücre zarı bütünlüğü ile enzimlere karşı hücre

geçirgenliği bozulur, Na^+/K^+ -ATP az fonksiyonu devre dışı kalır ve sonuç olarak hücre şişerek ölür (260).

Araşidonik asit (AA)'in kolon, prostat, meme ile glial orijinli kanserlerde rol aldığı ve düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (234, 261). Birçok çalışmada AA'nın tümör proliferasyonunu başlattığı bildirilmiştir. AA metabolizması içinde yer alan PG'ler karsinogeneze birçok yoldan dâhil olur ve önemli rol oynarlar. Tümörün büyümesini tetiklediği gibi direkt olarak ta tümörün ilerlemesi, migrasyonu ve metastazından da sorumlu olduğu gösterilmiştir. Beyin tümörlü hastalarda yapılan çeşitli çalışmalar da beyin tümör doku membranlarında AA asit düzeyinin çok yüksek olduğu bulunmuştur. AA tümördeki etkisini PG üretimi yoluyla yapar. Bilinmelidir ki PG düzeyleri değişik tümörlerde farklı düzeylerde olup bu farklılık tümörün membran lipid yapısıyla ilişkilidir (262, 263). Bizim çalışmamızda da glial tümörlü erişkin hastaların tümör dokusu AA düzeyindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yüksek dereceli glial tümörlü hastalardaki AA düzeyinin düşük dereceli glial tümörlü hastalara oranla daha fazla artmış olması önemini artırmaktadır. Tümörün derecesi ilerledikçe membran lipid yağ asit kompozisyonu değişir. Tümörün derecesi ilerledikçe lipid peroksidasyonu da artar ve buna bağlı olarak ortama salınan PUFA bileşikleri artar. Aynı zamanda vücut hücresel düzeyde korunma amacıyla da ortamdaki PUFA bileşiklerini artırma yoluna gider. Bizim çalışmamızda da yüksek dereceli glial tümörlü erişkin hastaların tümör dokusundaki PUFA bileşiklerinin düzeyindeki artışında her iki mekanizmanın da etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Gamma-linolenik asit (GLA), EPA gibi PUFA'lar yalnızca tümör dokusuna sitotoksik etki yaparlar yani normal beyin dokusuna sitotoksik etki yapmazlar (190). AA ise tümör dokusuna sitotoksik etki yaparken aynı zamanda bir miktar da normal beyin dokusuna sitotoksik etki yapar. Bunun nedenide AA metabolitleriyle ilgilidir (133). Bir çok çalışmada AA düzeyinin artışıyla malignite gelişimi arasında ilişki olduğu bulunmuş ve tedavi amaçlı AA metabolizmasında rol alan enzim olan COX için COX inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır (153, 154, 165).

Hücre düzeyinde bir uyarı olduğunda uyarının şiddetiyle orantılı olarak IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler salgır. Bunlar PLA2'yi aktive ederek hücre duvarından AA'ı serbestleştirir. AA'nın ortama salınması inflamatuvar mediatörler olan PG ve TL'lerin salınımına neden olur. N-3 PUFA verilen ratların serum IL-1, IL-6

ve TNF- α seviyeleri düşerken, N-3 PUFA bileşikleri membran fosfolipid kompozisyonunu değiştirerek bu sitokinlerin reseptörlerine bağlanmasını da azaltır (141,142).

Ortamdaki PUFA bileşikleri AA'nın COX veya LOX ile gireceği reaksiyonun yönünü belirler. Serbest radikaller; membran geçirgenliğini artırarak membran içinde lipid peroksidasyonuna, proteinlerin oksidasyonuna ve mast hücrelerinden histamin salınımına neden olurlar (263). Hücrelerin lipid peroksidasyonuna direnç kazandıkları patolojik durumların bilinen örneği kanserdir (18, 264, 265). Bu durum, tümör hücre zarlarındaki biyokimyasal değişimlerle açıklanmaktadır. Tümör hücre zarlarında antioksidan lipofilik bileşiklerin (özellikle Vit E) derişimi normal hücrelerinkinden fazladır (268). Buna ilave olarak, normal hücrelerle kıyaslandıklarında, tümör hücre zarlarında polianyonik yağ asitleri daha az bulunmaktadır (264, 267).

Araşidonik asit (AA) metabolizmasının inhibitörleri ile tümör ilerlemesinin durdurulması lipid peroksidasyonu ile karsinogenezis arasında bir ilişki olduğunu gösterir. LA ve AA'nın ilk otooksidasyon ürünleri (hidroperoksi ve hidroksi yağ asitleri gibi) kolon mukozasında DNA sentezi ve ornitin dekarboksilaz aktivitesini arttırır. Kimyasal karsinojenlerle oluşan serbest radikaller de direkt DNA'ya etki ederek kanser oluşmasına sebep olurlar (258, 259).

Araşidonik asit (AA) ve GLA gliom hücre büyümesini sınırlar ve insan gliomlarında lipid peroksidasyonu ve apoptosizi stimule eder (189, 196). AA ve GLA'nın glial tümör hücre metabolizması üzerine birçok etkisi vardır. Eksojen AA tumor proliferasyonunu ya direkt (sinyal iletimini değiştirerek) ya da indirekt olarak (lipid peroksid ve eikozonoidleri üreterek) inhibe eder. Oksidativ aktivite AA ile artar. AA ve GLA tümör büyümesini ve migrasyonunu hem in vitro hemde in vivo da etkiler. GLA ve EPA'nın gliom hücrelerinde mitokondrial membran potansiyelini azatlığı gösterilmiştir (189).

Yüksek dereceli glial tümörlü erişkin erkek hastaların tümör dokularında; C20:4 (AA), serumlarında ise C22:0 (behenik asit) düzeyleri yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarakta anlamlıydı. Glial tümörlerde cinsiyetin prognostik bir faktör olduğu tartışmalıdır. Çalışmamızda C20:4 ve C22:0 erkek cinsiyette daha yüksekti. Her iki yağ asitinin tümör derecesiyle olan ilişkisine dair elde ettiğimiz

sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde cinsiyetin prognostik bir faktör olabileceği düşünölebilir.

Oksidatif hasar karsinogeneziste en önemli etkiye sahip olup birçok tümör tipinin malign transformasyonundan da sorumludur. Beyin belirli özelliklerinden dolayı oksidatif stresin yaratacağı etkilere daha duyarlıdır. Tüm vücut ağırlığının %2' sini oluşturmaya rağmen vücuttaki oksijenin %15 ini kullanır ve buna bağlı olarakta yüksek ATP tüketimine sebep olur. Yüksek ATP ve oksijen kullanımına bağlı olarak ortaya çıkacak yüksek orandaki toksik radikallerin beyin doku üzerindeki toksik etkisi de daha fazla olacaktır. Beyin PUFA'dan zengin olup serbest oksijen hasarına da daha duyarlıdır. Özellikle tümörün başlangıç ve yükseliş döneminde ROS'lar daha etkindir. Tümör tipinden bağımsız olarak peritümöral doku ve tümör dokusunda antioksidan düzeylerinin farklı olduğu görölmüştür. Bu da lipit peroksidasyonunun tümör dokuda fazla olduğunu, bu etkiyi nötralize etmeye yönelik aktivite nedeniyle antioksidanların yoğun kullanımına bağlı olarak antioksidan düzeyinin düşük olduğu görölmüştür. Sonuç olarak yüksek dereceli glial tümörlerde lipit peroksidasyonu artmakta antioksidan düzeyleri ise azalmaktadır (270).

Tümör hücrelerindeki PUFA düzeyi normal hücrelerle karşılaştırıldığında arttığı bildirilmiştir (135). Bizim alışmamızda özellikle düşük dereceli tümörlerde cinsiyet ve yaşı grubu gözetmeksizin PUFA düzeylerinin artmış olduğu göröldü ($p<0.05$). Özellikle 0–19 yaşı grubunda PUFA düzeylerinin yüksek çıkmasının bu yaşı grubunda prognozunun diğer yaşı gruplarına göre daha iyi olmasının bir belirteci olduğunu düşündürmektedir. PUFA düzeylerinin artmış olmasına rağmen tümör hücrelerinde neden her zaman gerilemeye sebep olmadığı sorulabilir. Yapılan alışmalar dikkate alındığında tümör hücrelerinin lipid peroksidasyonuna direncinin farklılığı, tümörlerde farklı antioksidatif aktivite ve tümörlerin PUFA seçiciliği (135) bu durumdan sorumlu olabilir. Ayrıca uygulanan PUFA 'nın etkileri doz bağımlıdır. Düşük dozda tümör büyümesini stimüle ederken yüksek dozları inhibe etmektedir, bu yüzden uygulanan PUFA'nın doz ve dinamiği özellikle apoptotik aktivitesi, malign gliomların tedavisi ile bağlantısının tespit edilmesi çok önemlidir (208).

Lipit peroksidasyonunun olabilmesi için ortamda yeterli düzeyde PUFA bileşiklerinin olması gerekir (85). Çalışmamızda düşük dereceli glial tümörlü 0–19 yaşı grubundaki hastalarda hem dokuda hemde serumda C18:0, C20:3, PUFA ve SFA

düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde yüksek çıkmıştır ($p<0.05$). Bu yüksekliğin tümörün düşük evresi ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Hem hücre duvarının bütünlüğünü sağladığını hemde lipid peroksidasyonu aktivitesini artırarak tümör hücrelerinin çoğalmasını baskıladığını ve tümör hücrelerinin çevre dokulara invazyonunu yavaşlattığını düşünmekteyiz. PUFA bileşiklerinden olan EPA’larda lipid peroksidasyonunu artırıp lipid peroksidasyon ürünlerinin tümör hücresinde birikimine neden olarak tümörlere sitotoksik etki yaparlar (89).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ya direkt olarak ya da bunların lipid peroksidleri ve ilgili reaktif oksijen ara ürünleri (ROS) gibi metabolitlerine duyarlı NF-Kb (major transkripsiyon faktörü), c jun, fos, gibi transkripsiyon faktörleri üzerinden tümör regresyonuna yol açar. Ayrıca PUFA’lar apoptozisin bcl yolu ve mitokondriyal geçirgenliği sağlayan porların yapısında değişikliğe neden olarak iyon akımında da değişiklik yapar. C-jun gen ekspresyonu PUFA’lar tarafından arttırılırsa sinyal yolları etkilenir ve intrasellüler depolardan salınan kalsiyum’un mobilizasyonu artar. Böylece tümörlerde hücre içi kalsiyum’u artırarak hücre ölümüne neden olurlar (233). Hücre ölümü dahil olmak üzere birçok olayda esas olarak mitokondri rol alır. Programlı hücre ölümü apoptozis ve otofaji şeklinde mitokondri aracılı ve reseptör bağımlı sinyal yolları kontrolünde 2 yoldan gerçekleşir. Mitokondrial membran lipidleri hücre ölüm sinyalleri, metabolik olay, iletişimin bağlantılarında rol alır. Özellikle mitokondri dış membranındaki lipidler iletişimde çok özel ve merkezi görevlere sahiptir. Hücre yıkımı ve ölümü ister otofaji isterse apoptozis yoluyla gerçekleşsin bu süreçte spesifik ve farklı lipidler görev alır. Hücreler mitokondri dış membranındaki lipid içeriğini değiştirerek apoptozise gidişin ilk adımını atarlar. Fosfatidil serin apoptoziste rol oynayan en önemli lipid yapılarıdır. Apoptozise uğrayacak hücrelerin üzerine yapışarak makrofajlara apoptozis yapması için adeta gel beni ye der gibi sinyal gönderir. Sonrada apoptozis için kaspaz sistemini devreye sokar. Fosfolipitler, özellikle fosfatidil kolin apoptozisi direkt olarak indükler. Sebebi de yüksek PUFA içeriğine sahip olmasıdır. Ayrıca seramid ise apoptozisin başlamasında en etkin sinyal gönderen lipidlerden biridir. Sature serbest yağ asitlerinden palmitat ve oleat’ın meme tümörlü dokularda yüksek düzeyde olması da biyolojik sistemlerde apoptozise neden olduklarını göstermektedir (271).

Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) hemen hemen tüm tümörlerde direkt tümör hücrelerini hedef alarak apoptozise sebep olurken normal astrositlerde apoptozis yapmadığı görülmüştür (133, 181, 222, 272, 273). Servikal gliomlu ratlara PUFA verildiğinde tümör hücrelerine sitotoksik etki yaparak tümör hücrelerini regresyona uğrattığı normal beyin dokusunda ise toksik etkilerinin görülmediği tespit edilmiştir (272,133). Başka bir çalışmada ise serebral kateter vasıtasıyla cerrahi sonrası intratümöral GLA verilmiş çekilen BBT görüntülerinde tümördeki nekrotik alanların arttığı, tümör çapında küçülme olduğu ve orta hat şiftinin düzeldiği görülmüştür (273). Düşük dereceli gliomlu hastalardaki çevresel ödemin yüksek dereceli gliomlu hastalarla karşılaştırıldığında çok daha az olduğu görülür. Beyin ödeminin düşük dereceli gliomlarda daha az olmasında yüksek PUFA düzeyinin etkili olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda özellikle 0–19 yaş grubunda düşük evreli gliomlu hastalarda PUFA düzeyinin yüksekliği dikkat çekicidir ($p<0.05$).

Omega yağ asitleri normal hücrelerde ve transforme olmuş hücrelerde hücre sinyalinde görevlidir. Tümör hücrelerinin ölümüne neden olacak sinyal yolağında pro-apoptotik ve antiproliferatif aktivite göstererek önemli rol alır. N–6 ve n–3 yağ asiti serilerinin antiproliferatif aktiviteleri hem C18:0 hem C20:0 yağ asitleri kullanıldığında gözlenmiş ama sature ve monoansature yağasitleri kullanıldığında ise gözlenmemiştir (17, 185, 189, 208). Çalışmamızda hem tümör doku hem de serum C18:0 ve C20:0 yağ asitleri düzeyleri düşük dereceli glial tümörlü hastalarda yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Bu yükseklik tümör dokudaki pro-apoptotik ve antiproliferatif aktivitesi ile ilişkilidir. Özellikle genç yaş ve düşük dereceli glial tümörlü hastalarda C18:0 ve C20:0 düzeylerinin yüksekliğinin bu hastaların daha iyi bir prognoz göstermelerinde katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Özellikle serum düzeylerinin yüksek çıkması ameliyat sonrası dönemde hasta prognozunun öngörüsünün belirlenmesinde de kullanılabilir.

Malign gliomlar radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidir. PUFA uygulaması sonucu ortaya çıkan ROS'ların gliomların radyoterapiye duyarlılığını artırdığı, radyasyonun bazı terapötik etkilerini ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Bu bulgu da PUFA'nın lokal antitümör aktivitesinin kanıtıdır ve gliomların tedavisinde yeni stratejiler için ümit verici olabilir (208).

C20:3, ω -3 grubundan esansiyel yağ asiti olan eikosatrienoik asit'tir (ETA). Ortamda diğer PUFA bileşikleriyle birlikte bulunması koruyucu özellik gösterir. Düşük dereceli glial tümörlerde yüksekliği n-3/n-6 oranının n-3 lehine arttığını ve diyetle yeterli düzeyde n-3 alındığını gösterir. Bizim çalışmamızda da C20:3 düzeyinin istatistiksel olarak önemli oranda artış gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$). Özellikle düşük dereceli glial tümörlerde bu yükseklik istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı. Diyetle ω -6 ve ω -3'ün belli oranda olması gerekir. Eğer diyetle ω -6 PUFA örneğin LA düzeyi yüksek olursa kanser gelişme ihtimali artar, ama diyetle EPA, DHA gibi ω -3 PUFA 'lar artarsa birçok kanserin oluşumu ya da büyümesi azalır (276, 156, 232). N-6/n-3 PUFA oranı arttığında adhezyon ve invazyondan görevli genlerin regulasyon yapıcı etkisi azalır. Bu etkinin azalması tümör hücrelerini apoptoza uğratmakla görevli hücrelere endonükleazlar tarafından apoptozisi başlat emrinin verilememesine sebep olur (259). Vücutta esansiyel yağ asiti (EFA) eksikliği varsa kanser gelişimi beklenebilir. Çünkü hücre membranının bütünlüğü, dayanıklılığı, iletişim ve adezyon kuvvet yapıcı etkisi azalarak dış etkenlere karşı savunmasız hale gelir.

Serbest yağ asitleri (FFA) tümör hücrelerinde antiproliferatif etkilidir. FFA'lar tümör hücrelerinin büyüme, proliferasyon ve metastazını baskılar. ETA'ların farklı dokularda farklı etkileri görülmüştür. ETA'lar E- kadherin baskılanması, lipid peroksidasyonu ve hücre proliferasyonunda değişikliğe neden olarak kanserojenik etki gösterir. ETA'lar urotelyum kaynaklı malignansilerde lipid peroksidasyonunu baskılayarak mitozun kontrolünü ortadan kaldırır. Kolon ve meme tümörlerinde ise lipid peroksidasyonunu artırıp hücre proliferasyonunu kontrol altına aldıkları görülmüştür (275). Çalışmamızda da 0-19 yaş arası hastaların serumunda yağ asit düzeylerine bakıldığında C20:3 düzeyinin özellikle düşük dereceli tümörlerde artmış olduğu görüldü. Bu bulgumuzu C20:3'ün hücre proliferasyonunun kontrol altına alınmasını sağladığı düşüncesini desteklemektedir.

Doymuş yağ asitleri (SFA): Doymuş yağ asitidir. Çift bağ içermez, doğada en sık palmitik asit ve stearik asit bulunur. Süt ve tereyağı kısa zincirli yağ asiti yönünden zengindir ve özellikle yenidoğan için sindirime hazır formda bulunur. Beyinde ise sfingomyelin yapısında bulunur ve hazır enerji kaynağı olarak iletide rol alırlar (110). SFA'lar apoptozis indüksiyonuyla insan granuloza hücrelerinin sağ

kalımını etkilerken bazı PUFA'lar örneğin AA, SFA'ların indüklediği apoptozisi antagone ederler. SFA'lar apoptozisi ya direkt olarak yâda metabolitleri üzerinden indüklerler. Örneğin SFA metaboliti olan açıl-KoA'nın apoptozis indüksiyonu gösterilmiştir. SFA'ların artışı pankreatik β hücrelerinde T lenfosit sinyalini inhibe ederek apoptozisi indükler. İnsan granuloza hücre çalışmalarında SFA'lar apoptozis indüksiyonuyla hücre ölümüne sebep olurken PUFA'larda böyle etki görülmemiştir. Hücre proliferasyonunu suprese edici etkisi PUFA'lardan daha fazladır. AA 'in hücre sağkalımı üzerine etkisi ise gösterilememiştir. SFA'ların apoptozis üzerine etkisi dolaşımdaki seviyesinin yanısıra kompozisyonunun da önemli olduğu düşünülmektedir. SFA'lar her ne kadar basit moleküler yapıda olsalarda karmaşık hücre fonksiyonlara sahiptirler (276, 277). SFA düzeyleriyle ilgili yapmış olduğumuz çalışmada 0–19 yaş ve 60 yaş üzeri hastalarımızın serumunda yükseldi ve bu yükseklik istatistiksel olarak çok anlamlıydı ($p<0.001$). Özellikle düşük dereceli glial tümörlü hastalarımızın serum düzeylerinin yüksek çıkması dikkat çekicidir. SFA'ların tümör hücrelerinde apoptozisi başlatıp direkt hücre ölümüne yol açmaları ve tümörün ilerlemesini de engellemek gibi düşük dereceli glial tümörlerin fizyopatolojisinde önemli rolleri olduğunu düşünüyoruz Çocukluk yaş grubu ve yaşlı popülasyondaki bu yüksekliği her iki uç grubun immun sistemindeki benzerlikle ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Şöyleki bilindiği gibi vucutta hücre ve humoral bağışıklık sistemi mevcuttur. Çocuk yaş grubunda hücre bağışıklık gelişmediğinden yaşlı grupta ise gerilediğinden sadece kompleman sistemi vücudu savunur. Bu sistemde SFA'lara benzer şekilde direkt olarak hücre ölümüne sebep olur. Aynı zamanda bu düzeylerin doku yerine serumda yüksek çıkmasında bu görüşümüzle ilişkili olabilir.

Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA: Monoansatüre yağ asitleri çift bağ'ın olduğu pozisyona göre cis-monoansatüre ve trans-monoansatüre yağ asitleri olarak ikiye ayrılırlar. Tekli doymamış yağlar insan vücudunda sentez edilebilir. Özellikle zeytinyağı, fındık gibi gıdalarda bulunur. Çoklu doymamış yağlar gibi oksidasyona yatkın değildir. Bu grubun en önemli üyelerinden biri oleik, stearik, behrenik asittir. Kanda HDL kolesterol seviyesini artırır, LDL kolesterol seviyesini düşürürler (110).

Oleik asit BV2 murine mikrogial hücrelerinde lipopolisakkaritlerle indüklenmiş COX-2 ekspresyonunu azaltarak, ROS, p38 MAPK ve Akt/IKK/NF-kB sinyal proteinlerini ve yolunu inhibe ederek antienflamatuar etki gösterir (278).

Beyin glial ve nöral hücre membranındaki yağ asit kompozisyonu eksojen verilen yağ asitlerinin hücre metabolizma, regülasyon ve inflamasyon üzerine etkilerini farklı kılar. Oleic ve linoleik asitin birçok aminopeptidaz aktivitesini azalttığı rat astrositlerinde gösterilmiştir. Oleik asit; yağ asit ve kolesterol sentezini, yağ asit ve kolesterol sentezinde düzenleyici enzimlerin aktivitesini ya da ekspresyonunu aşağı çekerek inhibe eder. Diyetle alınan yağ asit kompozisyonundaki değişiklikler nöronal ve glial hücre membranlarının yağ asit ve kolesterol kompozisyonunu değiştirir. Bu değişim ise membran akıcılığı gibi membrana ait birçok özelliğin değişmesine neden olur. Örneğin C18:1 kültüre astrositlerde doz bağımlı olarak farklı etkilere neden olur. Düşük dozlarda sıkı bağlantıların (GAP junkşın) permeabilitesini azalttığı görülmüştür. C18:1 'in esas etkisi beyin iletişim yolundaki hücreler haberleşmenin inhibisyonunu sağlamaktır. Aynı zamanda C:18:1 ve C:18:2 hücre membranının fiziksel durumunda etkileyerek kararlı durumda kalmasını sağlar (279).

Diyetle alınan MUFA'lar dokunun yağ asit kompozisyonunu belirleyici etkisi normal dokuda geçerli olduğu gibi tümör dokusu içinde geçerlidir. MUFA'lar neoplastik hücreler tarafından da sentez edilebilirler. Ayrıca diyetle alınan MUFA'ların tümör dokusuyla direkt olarak ilişkisi bilinmektedir (280). Bizim çalışmamızda 60 yaş üzeri hastalarımızın serumlarında MUFA düzeylerinin anlamlı yüksek çıkması düşündürücüdür. Bu yüksekliğin nedeni MUFA'ların tümör dokusu tarafından sentezlenip dolaşıma verilmesi ve bu yaş grubu hastaların beslenme alışkanlığına bağlı olabilir. Özellikle yüksek dereceli glial tümörlerdeki belirgin yüksekliği hücreler yıkımın fazlalığıyla da ilişkisi olabilir.

PUFA ve SFA düzeyleri düşük dereceli tümörlerde, MUFA düzeyleri yüksek dereceli tümörlerde yüksek olarak ölçüldü. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$; $p < 0.001$). Özellikle C22:0 düzeyinin ölçümünün prognoz belirlenmesinde faydalı bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

Yağ asitleri düzeyindeki bu değişikliklerin glial tümörlerin prognozunun belirlenmesinde bağımsız prognostik bir faktör olarak kullanılabilmesi için bulgularımız klinik araştırmalarla desteklenmelidir.

5. KAYNAKLAR

1. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neuro* 2006; 2: 494-503.
2. De Angelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med* 2001; 344: 114-123.
3. Santarelli JG, Sarkissian V, Hou LC, Veeravagu A, Tse V. Molecular events of brain metastasis. *Neurosurg Focus* 2007; 22: 1-5.
4. Nathoo N, Chahlavi A, Barnett GH, Toms SA. Pathobiology of brain metastases. *J Clin Pathol* 2005; 58: 237-242.
5. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1999, *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
6. Bailey P, Cushing HA. Classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis. *JB Lippincott* 1992; 146-167.
7. Kaye HA, Laws ER. Historical perspective. In: Kaye HA, Laws ER (eds). *Brain Tumors*. 2nd ed. Churchill Livingstone: 2001; 3-8.
8. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ. A simplified classification of gliomas. *Mayo Clin Proc* 1949; 24: 71-75.
9. Yılmaz F, Uzunlar AK, Kemalolu S, Arslan A, Yıldız M. Daumas-Duport ve DSO'ya göre 57 astrositom olgusunun derecelendirilmesi. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 1999; 9: 1-6.
10. Radhakrishnan K, Mokri B, Parisi JE, O'Fallon WM, Sunku J, Kurland LT. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota. *Ann Neurol* 1995; 37: 67-73.
11. Riviera A, Pelloski C, Sulman E, Aldape K. Prognostic and predictive markers in glioma and other neuroepithelial tumors. *Curr Probl Cancer* 2008; 32: 97-123.

12. Bayraktar N, Paşaoğlu H, Paşaoğlu A, Kaymaz M, Biberoğlu G, Kulaksızoğlu S. The relationship between carnitine levels and lipid peroxidation in glial brain tumors. *Turk J Med Sci* 2008; 38: 293–299.
13. Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *Am J Med* 2002;113: 63–70.
14. Martin DD, Robbins ME, Spector AA, Wen BC, Hussey DH. The fatty acid composition of human gliomas differs from that found in nonmalignant brain tissue. *Lipids* 1996; 31: 1283–1288.
15. Marquet G, Dameron O, Saikali S, Mosser J, Burgun A. Grading glioma tumors using OWL-DL and NCI Thesaurus. *AMIA Annu Symp Proc* 2007;11:508-512.
16. Das UN, Prasad V, Reddy DR. Local application of γ -linolenic acid in the treatment of human gliomas. *Cancer Lett* 1995; 94: 147–155.
17. Williams JR, Leaver HA, Ironside JW, Miller EP, Whittle IR, Gregor A. Apoptosis in human primary brain tumours: actions of arachidonic acid. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998; 58: 193–200.
18. Van de Kelft E. Molecular pathogenesis of astrocytoma and glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir (Wien)* 1997;139: 589-599.
19. Ringertz N. Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1950; 27: 51-64.
20. Kliehues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histological typing of tumours of the central nervous system. World Health Organization international histologic classification of tumors. 2nd. Edn .Berlin,Germany, Springer-Verlag 1993.
21. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvett A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114: 97–109.
22. Bondy M, Wiencke J, Wrensch M, Kyritsis AR. Genetics of primary brain tumors: a review. *Neuro Oncol* 1994; 18: 69–81.
23. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: Advances in eicosanoid biology. *Science* 2001; 294: 1871-1875.

24. Daumas-Duport, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. *Cancer* 1988; 15: 2152–2165.
25. Heideman RL, Packer RJ, Albright LA, Freeman CR, Rorke LB. Tumors of the central nervous system. (eds) Pizzo PA, Poplack DG. In: *Principles And Practices Of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; 633–697.
26. Cohen KJ, Broniscer A, Glod J. Pediatric glial tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2: 529–536.
27. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Jean-Yves Delattre. Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003; 361: 323–31.
28. Mendelsohn AC, Howley A, Israel S, Gray JE, Lindsten T. The molecular basis of cancer. *Cancer Chemoprevention*. Lippman SM, JJ Lee. Saunders 2008; 59: 711-717.
29. Fuller GN, Hess KR, Rhee C, Yung W, Sawaya R, Bruner J, Zhang W. Molecular classification of human diffuse gliomas by multidimensional scaling analysis of gene expression profiles parallels morphology-based classification, correlates with survival, and reveals clinically-relevant novel glioma subsets. *Brain Pathol* 2002; 12: 108–116.
30. Sarkar C, Jain A, Suri V. Current concepts in the pathology and genetics of gliomas. *Indian J Cancer* 2009; 46: 108-119.
31. Kliehues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumours of the central nervous system. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, France. *J Neurupathol Exp Neurol* 2002; 3: 215-225.
32. Mao Y, Desmeules M, Semenciw RM, Hill G, Gaudette L, Wigle DT. Increasing brain cancer rates in Canada. *CMAJ* 1991; 145: 1583–1591.

33. Gilles FH. Classifications of childhood brain tumors. *Cancer* 1985; 56: 1850–1857.
34. Giles GG, Gonzales MF, Kaye HA, Laws ER(ed). *Brain Tumors*. 2nd edn. Churchill Livingstone 2001; 51–70.
35. Grier JT, Batchelor T. Low-grade gliomas in adults. *Oncologist* 2006; 11: 681–693.
36. Davis FG, Bruner JM, Surawicz TS. The rationale for standardized registration and reporting of brain and central nervous system tumors in population-based cancer registries. *Neuroepidemiology* 1997;16: 308–316
37. Gehrke M. Identifying brain tumors. *J Neurosurg Nurs* 1980; 12: 203–205.
38. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M, Raverdy N, et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* 1997; 79: 1195–1202.
39. James CD, Carlbom E, Dumanski JP, Hansen M, Nordenskjold M, Collins VP, et al. Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res* 1988; 48: 5546–5551.
40. Raffel C. Molecular biology of pediatric gliomas. *J Neurooncol* 1996; 28: 121–128.
41. Hermanson M, Funa K, Koopmann I, Maintz D, Waha A, Westermarck B, et al. Association of loss of heterozygosity on chromosome 17p with high platelet-derived growth factor α receptor expression in human malignant gliomas. *Cancer Res* 1996; 56: 164–171.
42. Zhou XP, Li YJ, Xuan HK, Puig PL, Mokhtari K, Longy M, et al. Mutational analysis of the PTEN gene in gliomas: molecular and pathological correlations. *Int J Cancer* 1999; 84: 150–154.

43. James CD, Carlbom E, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK. Mitotic recombination of chromosome17 in astrocytomas. *Proc Natl Acad* 1989; 86: 2858–2862.
44. Chen P, Aldape K, Wiencke JK, Kelsey KT, Miike R, Davis RL, et al. Ethnicity delineates different genetic pathways in malignant glioma. *Cancer Res* 2001; 61: 3949–3954.
45. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827–41.
46. Ries LAG, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, et al. SEER cancer statistics review 1973–1997. *Brain And Other Nervous System Cancer*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2000; 2: 1-17.
47. Salvati M, Caroli E, Rocchi G, Frati A, Brogna C, Orlando ER. Post-traumatic glioma. Report of four cases and review of the literature, *Tumori* 2004; 90: 416–419.
48. 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; 279–299.
49. Percy C, Holten VV, Muir C. International classification of diseases for oncology, 2 edn. Geneva: World Health Organization; 1990.
50. Doygun M, Bekâr A, Kofralı E, Aksoy A, Tolunay T. Subependimal dev hücreli astrositoma ile birlikte olan tuberoskleroz olgusu. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 1992; 3: 213–215.
51. Dimopoulos VG, Fountas KN, Robinson JS. Familial intracranial ependymomas. *Neurosurg Focus* 2006; 20: 8: 1–5.
52. Weremovicz S, Kupsky WJ, Morton C, Fletcher JA. Cytogenetic evidence for a chromosome 22 tumor suppressor gene in ependymoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 61: 193–196.

53. Bigner SH, Mark J, Burger PC, Mahaley MS Jr, Bullard DE, Muhlbaier LH, et al. Specific chromosomal abnormalities in malignant human gliomas. *Cancer Res* 1988; 48: 405–411.
54. Ichimura K, Schmidt EE, Miyakawa A, Goike HM, Collins VP. Distinct patterns of deletion on 10p and 10q suggest involvement of multiple tumor suppressor genes in the development of astrocytic gliomas of different malignancy grades. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 22: 9–15.
55. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics*. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers; 2000.
56. Salvati M, Artico M, Caruso R, Rocchi G, Orlando ER, Nucci F. A report on radiation-induced gliomas. *Cancer* 1991; 67:392–397.
57. Lambe M, Coogan P, Baron J. Reproductive factors and the risk of brain tumors: a population-based study in Sweden. *Int J Cancer* 1997;72: 389–393.
58. Kirschstein RL, Gerber P. Ependymomas produced an intracerebral inoculation of SV40 into newborn hams. *Nature* 1962,195:299–300.
59. Suzuki SO, Mizoguchi M, Iwaki T. Detection of SV40 T antigen genome in human gliomas. *Brain Tumor Pathol* 1997; 14: 125–129.
60. Nelson DF, Nelson JS, Davis DR, Chang CH, Griffin TW, Pajak TF. Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic features. *J Neuro Oncol* 1985; 3: 99–103.
61. Gurney JG, Wall DA, Jukich PJ, Davis FG. The contribution of nonmalignant tumors to CNS tumor incidence rates among children in the United States. *Cancer Causes Control* 1999; 10:101–105.
62. Kleihues P, Cavenee WK: *Pathology and genetics of tumours of the nervous systems*. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2000;10–19.

63. Lakhtakia R, Trehan A, Rai R, Mukherjee S. Astrocytomas and prognosis-from morphology to tumor biology. *Mjafi* 2000;56: 103–109.
64. Krupp JH. Nine-year mortality experience in proton-exposed *Macaca mulatta*. *Radiat Res* 1976;18: 244–251.
65. Garcia DM, Fulling KH. Juvenile pilocytic astrocytoma of the cerebrum in adults. A distinctive neoplasm with favorable prognosis. *J Neurosurg* 1985;63: 382–386.
66. Katsetos CD, Krishna L. Lobar pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres: I.Diagnosis and nosology. *Clin Neuropath* 1994;13: 295–305.
67. Liang Y, Bollen AW, Aldape KD, Gupta N. Nuclear FABP7 immunoreactivity is preferentially expressed in infiltrative glioma and is associated with poor prognosis in EGFR-overexpressing glioblastoma. *BMC Cancer* 2006; 97: 1–16.
68. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, et al. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 604–612.
69. Erdem İ. Beyin gelişimi, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Türk Manyetik Rezonans Derneği, Pozitif Matbaacılık, Ankara, 2006; 96–109.
70. Burnett A, Ano B, Soricelli A, Tedeschi E, Mainolfi C, Covelli EM, et al. Functional characterization of brain tumors; an overview of the potential clinical value. *Nucl Med Biol* 1996;23: 699–715.
71. Clark SD, Jump DB. Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Annu Rev Nutr* 1994;14: 83–98.
72. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology* 1985; 35: 219–226.
73. Cohen A, Modan B. Some epidemiologic aspects of neoplastic diseases in Israeli immigrant population brain tumors. *Cancer* 1968; 22: 1323–1328.

74. Ganju V, Jenkins RB, O'Fallon JR, Scheifhauer BW, Ransom DT, Katzmann JA, et al. Prognostic factors in gliomas. *Cancer* 1994; 74: 920–927.
75. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;67:139–152.
76. Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, Fulling K, Lamarch J, Peress N. Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. *Cancer* 1983;52: 550–554.
77. Mahaley MS Jr, Whaley RA, Blue M, Bertsch L. Central neurotoxicity following intracarotid BCNU chemotherapy for malignant gliomas. *Neurooncol* 1986;3: 297–314.
78. Gonzales MF. Grading of gliomas. *J Clin Neurosci* 1997;4:16–18.
79. Lacroix MD, Said A, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Neurosurg* 2001; 95: 190–198.
80. Duffner PK, Cohen ME, Myers MH, Heise HW. Survival of children with brain tumors: SEER program. *Neurology* 1986; 36: 597–601.
81. Dropcho EJ, Wisoff JH, Walker RW, Allen JC. Supratentorial malignant gliomas in childhood: a review of fifty cases. *Ann Neurol* 1987; 22: 355–364.
82. Cokgor I, Friedman AH, Friedman HS. Gliomas. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1910–1918.
83. See SJ, Gilbert MR. Anaplastic astrocytoma: diagnosis, prognosis and management. *Semin Oncol* 2001; 31: 618–634.
84. Nupponen NN, Joensuu H. Molecular pathology of gliomas. *Curr Diagn Pathol* 2006; 12: 394–402.
85. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neurooncol* 1999, 1: 44–51.

86. Demir MK, Hakan T, Akıncı A, Berkman Z. Primary cerebellar glioblastoma multiforme. *Diagn Interv Radiol* 2005;11: 83–86.
87. Kang SG, Kim JH, Nam DH, Park K. Clinical and radiological prognostic factors of anaplastic oligodendroglioma treated by combined therapy. *Commentary, Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005;45: 232–238.
88. Engelhard HH, Stelea A, Mundt A. Oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma: clinical features, treatment and prognosis. *Surg Neurol* 2003;60: 443–456.
89. Burger PC. What is an oligodendroglioma? *Brain Pathol* 2002; 12: 257–259.
90. Oktar N, Biray Ç. Moleküler tedavide hedefteki ilk tümör: Oligodendrogliomlar. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2005, 15: 130–135.
91. Schiffer D, Bosone I, Dutto A, Di Vito N, Chio A. The prognostic role of vessel productive changes and vessel density in oligodendroglioma. *J Neurooncol* 1999; 44: 99–107.
92. Kulkarni AV, Drake JM. Intracranial ependymoma. In: Kaye AH , Laws ER (eds). *Brain Tumors*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2001; 541–550
93. Yılmaz A, Can SM, Kahyaoğlu O, Müslüman M, Şahin Y, Aydın Y ve ark. Çocukta makrosefaliye neden olan dev supratentorial ekstrasventriküler anaplastik ependymoma olgusu. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2006; 16: 177–182.
94. İş M, Gezen F, Yıldız K.H, Akyüz F, Can A. Anaplastik ependimoma olgusunda magnetik rezonans spektroskopisi ile saptanan radyasyon nekrozu. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 2: 23–28.
95. Schwartz TH, Kim S, Glick RS, Bagiella E, Balmaceda C, Fetell MR, et al. Supratentorial ependymomas in adult patients. *Neurosurgery* 1999; 44: 721–731.

96. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, RorkeLB, Allen JC, Geyer JR, et al. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 1998;88: 695–703.
97. Nazar GB, Hoffman HJ, Becker LE, Jenkin D, Humphreys RP, Hendrick EB. Infratentorial ependymomas in childhood: prognostic factors and treatment. *J Neurosurg* 1990; 72: 408–417.
98. Schiffer D, Chio A, Giordana MT, Migheli A, Palma L, Pollo B, et al. Histologic prognostic factors in ependymoma. *Childs Nerv Syst* 1991;7: 177–182.
99. Burger PC, Scheitherr BW, Vogel FS: Surgical pathology of the nervous system and its coverings, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1991.
100. Kovalic JJ, Flaris N, Grigsby PW, Pirkowski M, Simpson JR, Roth KA: Intracranial ependymoma long term outcome, patterns of failure. *J Neurooncol* 1993;15: 125–131.
101. Erickson JK. Advanced neuroimaging techniques to distinguish brain tumor recurrence from post-radiation necrosis. *P7S Medical review*: 1997;4: 1–14.
102. Shu HKG, Sall WF, Maity A, Tochner ZA, Janss AJ, Belasco JB, et al. Childhood intracranial ependymoma. *Cancer* 2007; 110: 432–441.
103. Humpl T, Neuser H, Brühl K, U.Bartels, M.Schwarz, P.Gutjahr. Clinical aspects and prognosis of ependymoma in infants and children. *Child's Nerv Syst* 2001;17: 246–251.
104. Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating and an unknown function. *Exp Cell Res* 2000; 257:231– 237.
105. Onat T, Emerk K, Sözmen E.S. İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara, Doku özel Metabolizmaları, 2006; 648–660.

106. Sprecher H. Metabolism of highly unsaturated N-3 and N-6 fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486: 219–231.
107. Altınışik M. Sinir dokunun biyokimyasal kompozisyonu. [mustafaaltinisik.org.uk/sinir doku](http://mustafaaltinisik.org.uk/sinir%20doku), 89; 2–18.
108. Alexander JW, Saito H, Trocki O, Ogle CK. The importance of lipid type in the diet after burn injury. *Ann Surg* 1986; 204: 1–8.
109. Gurr MI, Harwood JL, Frayn KN. *Lipid Biochemistry* 2002.
110. Üstdal KM. *Biyokimya*. Medipres, Malatya, 2003; 21: 537–619.
111. Bhagavan NV. *Medical Biochemistry*. Jones and Bartlett Publishers, Boston, 1992; 18: 365–400.
112. Roos DS, Choppin PW. Tumorigenicity of cell lines with altered lipid composition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 7622–7626.
113. Koolman J, Roehm KH. *Color Atlas of Biochemistry*, 2nd edition, Georg Thieme Verlag, 2005.
114. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper Biokimya*. Dikmen N, Özgönen T (Çeviren). *Fizyolojik öneme sahip lipitler*. Mayes P, Kutluay T. s.160–184, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
115. Fahy E, Subramaniam S, Brown HA, Glass CK, Merrill AH, Murphy RC, et al. A comprehensive classification system for lipids. *J Lipid Res* 2005; 46: 839–862.
116. Lobb K, Chow CC. Fatty acid classification and nomenclature. Chow CK (ed) *Fatty Acids in Foods and Their Health Implications*, 3rd Edition. Boca Raton: CRC Press 2007; 4: 1–16.
117. Minich DM, Vonk RJ, Verkade HJ. Intestinal absorption of essential fatty acids under physiological and essential fatty acid-deficient conditions. *J Lipid Res* 1997; 38: 1709–1721.

118. Gardner EP, Babu KS, Reitzen SD, Ghosh S, Brown AS, Chen J, et al. Neurophysiology of prehension: I. Posterior parietal cortex and object-oriented hand behaviors. *J Neurophysiol* 2007; 97: 387–406.
119. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği (Çeviri)*, s.49–61. İstanbul, Nobel Tıp, 2002.
120. Bhagavan NV. *Medical biochemistry*. Jones and Bartlett publishers, Boston 1992; 4: 401–428.
121. Mashek DG, Coleman RA. Cellular fatty acid uptake: the contribution of metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 274–278.
122. Fasman GD. *Practical handbook of biochemistry and molecular biology*. CRC Press, Boca Raton 1989; 514–522.
123. Hudgins LC, Hellerstein M, Seidman C, Neese R, Diakun J, Hirsch J. Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Invest* 1996; 97: 2081–2091.
124. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper Biokimya*. Dikmen N, Özgünen T (Çeviren). *Yağ asitlerinin biyosentezi*. Mayes P, Tokgöz S. s.230–237. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
125. Guyton AC. *Tıbbi Fizyoloji*. Prof Dr. Çavuşoğlu H (Çeviren), s.45–90, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
126. Miller SL, Benjamins JA, Morell P. Metabolism of glycerophospholipids of myelin and microsomes in rat brain. *J Biol Chem* 1971; 252: 4025–4037.
127. Shin SH, Kim JS, Kim HR, Lim JK, Choi BK, Yeo YK. Polyphosphoinositides are derived from ether-linked inositol glycerophospholipids in rat brain. *J Biochem Mol Biol* 2005; 38: 360–365.
128. Simon HB. Patient-directed, non-prescription approaches to cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2283–2296.

- 129.** Kromhout D, Bosscheiter EB, de Lezenne-Coulander C. The inverse relation between fish oil consumption and 20 year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205–1209.
- 130.** Lau CS, Morley KD, Belch JJ. Effects of fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis-a double-blind placebo controlled study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 982–9.
- 131.** Bégin ME, Ells G, Horrobin DF. Polyunsaturated fatty acid-induced cytotoxicity against tumor cells and its relationship to lipid peroxidation. *J Natl Cancer Ins* 1988; 80: 188–194.
- 132.** Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper Biokimya. Dikmen N, Özgünen T (Çeviren). Doymamış yağ asitleri ve eikozanoidlerin metabolizması. Mayes P , Bilgi C. s.250–258, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
- 133.** Jiang WG, Bryce RP, Horrobin DF. Essential fatty acids: molecular and cellular basis of their anti-cancer action and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998; 27: 179–209.
- 134.** Das UN. Essential fatty acids, lipid peroxidation and apoptosis. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 61: 157–163.
- 135.** Bégin ME. Fatty acids, lipid peroxidation and diseases. *Proc Nutr Soci* 1990; 49: 261–267.
- 136.** Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem* 2007; 101: 577–599.
- 137.** Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 423–427.
- 138.** Calder PC. Immunomodulation by omega–3 fatty acids. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 77: 327–335.

139. Chapkin RS, Davidson LA, Ly L, Weeks BR, Lupton JR, Mc Murray DN. Immunomodulatory effects of n-3 fatty acids: putative link to inflammation and colon cancer. *J Nutr* 2007; 137: 200–204.
140. Gündoğdu H. Yoğun bakım ünitesinde yeni beslenme ürünleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003; 3: 215–224.
141. Costabile M, Hii CST, Robinson BS, Rathjen DA, Pitt M, Easton C, et al. A novel long chain polyunsaturated fatty acid β -Oxa 21:3n-3, inhibits T lymphocyte proliferation, cytokine products, delayed-type hypersensitivity, and carageenan-induced paw reaction and selectively targets intracellular signals. *J Immunol* 2001; 167: 3980–7.
142. Grimble RF, Tappia PS. Modulation of pro-inflammatory cytokine biology by unsaturated fatty acids. *Z Ernährungswiss* 1998; 37: 57–65.
143. Manju V, Sailaja JK, Nalini N. Circulating lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients: a case-control study. *Clin Biochem* 2002; 35: 621–625.
144. Benatti P, Peluso G, Nicolai R, Calvani M. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. *J Am Col Nutr* 2004; 23: 281–302.
145. Özer F, Yosunkaya Ş. Astım ve lökotrienler. *Genel Tıp Derg* 2005; 15: 91–99.
146. Ergün E. Kritik hastalarda omega-3 yağ asitleri kullanımının mortalite oranı, yoğun bakımda kalış süresi ve enfeksiyon oranı üzerine etkilerinin araştırılması. Uzmanlık tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, 2008.
147. Fischer S, Weber PC. Prostaglandins formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. *Nature* 1984; 307: 165–168.
148. Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 389–397.

149. Yopp AC, Randolph GJ, Bromberg JS. Leukotrienes, sphingolipids, and leukocyte trafficking. *J Immunol* 2003; 171: 5–10.
150. Hardman WE. (n–3) Fatty acids and cancer therapy. *J Nutr* 2004; 134: 3427–3430.
151. Balboa MA, Varela-Nieto I, Lucas KK, Dennis EA. Expression and function of phospholipase A2 in brain. *FEBS Lett* 2002; 531: 12–17.
152. Das UN. From bench to the clinic: γ -linolenic acid therapy of human gliomas. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 539–552.
153. Kim HJ, Choi ES, Wade AE. Effect of dietary fat on the induction of hepatic microsomal cytochrome P450 isozymes by phenobarbital. *Biochem. Pharmacol* 1990; 39: 1423–1430.
154. Shureiqi I, Lippman SM. Lipoxygenase modulation to reverse carcinogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 6307–6312.
155. Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 195–203.
156. Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky D. Essential fatty acids are mediators of brain biochemistry and cognitive functions. *J Neurosci Res* 1999;56: 565–570.
157. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n–3 fatty acids for the prevention of cancer: areview of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 935–945.
158. Bagga D, Wang L, Farias-Eisner R, Glaspy JA, Reddy ST. Differential effects of prostaglandin derived from omega–6 and omega–3 polyunsaturated fatty acids on COX–2 expression and IL–6 secretion. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 1751–1756.
159. Hutchins H, Vega CP. Omega–3 Fatty acids. Recommendations for therapeutics and prevention. *Med Gen Med* 2005; 7: 18.

160. Bakshi A, Mukherjee D, Bakshi A, Banerji AK, Das UN. γ -linolenic acid therapy of human gliomas. *Nutrition* 2003; 19: 305–309.
161. Das UN. Essential fatty acids and acquired immunodeficiency syndrome. *Med Sci Monit* 2005; 11: 206–211.
162. Harris WS. N–3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1645–1654.
163. Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1687–1698.
164. Sauer LA, Dauchy RT, Blask DE. Mechanism for the antitumor and anticachectic effects of n–3 fatty acids. *Cancer Res* 2000; 60: 5289–95.
165. Cahlin C. Cyclooxygenase activity and tumor progression. Göteborg 2008; 1–72.
166. Weiss L, Hoffman GE, Schreiber R, Andres H, Fuchs E, Körber E, et al. Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions and organ distribution of fatty-acid synthase. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1986; 367: 905–912.
167. Kuhajda FP, Jenner K, Wood FD, Hennigart RA, Jacobs LB, Dick JD et al. Fatty acid synthesis: A potential selective target for antineoplastic therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6379–6383.
168. Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, Townsend CA, Ronnett G, Lane M, et al. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science* 2000; 288: 2379–2381.
169. Peluso G, Nicolai R, Reda E, Benatti P, Barbarisi A, Calvani M. Cancer and anticancer therapy-induced modification on metabolism mediated by carnitine system. *J Cell Physiol* 2000; 182: 339–350.
170. Kuhajda FP. Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology. *Nutrition* 2000; 16: 202–208.

171. Spector AA, Yorek MA. Membrane lipid composition and cellular function. *J Lipid Res* 1985; 26: 1015–1035.
172. Burns CP, Spector AA. Membrane fatty acid modification in tumor cells: a potential therapeutic adjunct. *Lipids* 1987; 22: 178–184.
173. Frayn KN. The glucose–fatty acid cycle: a physiological perspective. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 1115–1119.
174. Ookhtens M, Montisano D, Lyon I, Baker N. Inhibition of fatty acid incorporation into adipose tissue triglycerides in ehrlich ascites tumor-bearing mice. *Cancer Res* 1986; 46: 633–638.
175. Glatz FC, Luiken JJ, van Bilsen M, van der Vusse GJ. Cellular lipid binding proteins as facilitators and regulators of lipid metabolism. *Mol Cell Biochem* 2002; 239: 3–7.
176. Zhao W, Kridel S, Thorburn A, Kooshki M, Little J, Hebbar S, Robbins M. Fatty acid synthase: a novel target for antiglioma therapy. *Br J Cancer* 2006; 95: 869–878.
177. Kim J, Yang P, Suraokar M, Sabichi AL, Llansa ND, Mendoza G, et al. Suppression of prostate tumor cell growth by stromal cell prostaglandin D synthase-derived products. *Cancer Res* 2005; 65: 6189–6198.
178. Epstein JI, Carmichael M, Partin AW. OA–519 (fatty acid synthase) as an independent predictor of pathologic stage in adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1995; 45: 81–86.
179. Shurbaji MS, Kalbfleisch JH, Thurmond TS. Immunohistochemical detection of a fatty acid synthase (OA–519) as a predictor of progression of prostate cancer. *Hum Pathol* 1996; 27: 917–921.
180. Milgraum LZ, Witters LA, Pasternack GP, Kuhajda FP. Enzymes of the fatty acid synthesis pathway are highly expressed in situ breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 2115–2120.

- 181.** Takahiro T, Shinichi K, Toshimitsu S. Expression of fatty acid synthase as a prognostic indicator in soft tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2204–2221.
- 182.** Rashid A, Pizer ES, Moga M, Milgraum LZ, Zahurak M, Pasternack G R, et al. Elevated expression of fatty acid synthase and fatty acid synthetic activity in colorectal neoplasia. *Am J Pathol* 1997; 150: 201-208.
- 183.** Zhou W, Simpson PJ, McFadden JM, Townsend CA, Medghalchi SM, Vadlamudi A, et al. Fatty acid synthase inhibition triggers apoptosis during S Phase in human cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63: 7330–7337.
- 184.** Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 72-91.
- 185.** Leaver HA, Wharton SB, Bell HS, Leaver-Yap IM, Whittle IR. Highly unsaturated fatty acid induced tumour regression in glioma pharmacodynamics and bio availability of γ linolenic acid in an implantation glioma model: effects on tumour biomass, apoptosis and neuronal tissue histology. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 283–292.
- 186.** Das UN, Huang YS, Bēgin ME, Ells G, Horrobin DF. Uptake and distribution of cis-unsaturated fatty acids and their effect on freeradical generation in normal and tumor cells in vitro. *Free Rad Biol Med* 1987; 3: 9–14.
- 187.** Cheeseman KH, Burton GW, Ingold KU, Slater TF. Lipid peroxidation and lipid antioxidants in normal and tumor cells. *Toxicol Pathol* 1984; 12: 235–239.
- 188.** Adibhatla RM, Hatcer JF. Phospholipase A₂, reactive oxygen species, and lipid peroxidation in CNS pathologies. *PMB Rep* 2008; 31: 560–567.
- 189.** Leaver HA, Williams JR, Smith C, Whittle IR. Intracellular oxidation by human glioma cell populations: effect of arachidonic acid. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 449–453.
- 190.** Bakshi A, Mukherjee D, Bakshi A, Banerji AK, Das UN. γ Linolenic acid therapy of human gliomas. *Nutrition* 2003; 19: 317–319.

191. Kılıç T, Yıldırım Ö, Şahin S, Pamir M.N. Glial tümörlerin anjiogenezi. Türk Nöroşirürji Dergisi 2005; 15: 1–9.
192. Jiang WG, Bryce RP, Mansel RE. γ -linolenic acid regulates gap junction communication in endothelial cells and their interaction with tumour cells. Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids 1997; 56: 307–16.
193. Kirsch M, Schackert G, Black PM. Anti-angiogenic treatment strategies for malignant brain tumors. J Neurooncol 2000; 50: 149–163.
194. Çırak B, İnci S, Palaoğlu S, Bertan V. Lipid peroxidation in cerebral tumors. Clin Chim Acta 2003; 327: 103–107.
195. Esterbauer H. Cytotoxicity and genotoxicity of lipid-oxidation products. Am Clin Nutr 1993; 57: 779–785; discussion 785–786.
196. Das UN. A radical approach to cancer, Med Sci Monit 2002; 8: 79–92.
197. Lands WEM; Fish, Omega–3 and human health. second edition. Cell Proliferation and Cancer. AOCS Publishing 2005; 11: 117–125.
198. Gray GM. The lipid composition of tumour cells. Biochem J 1963; 86: 350–357.
199. Holley RW, Baldwin JH, Kiernan JA. Control of growth of a tumor cell by linoleic acid. Proc Natl Acad Sci USA 1974; 71: 3976–3978.
200. Majumder B, Wahle Kwj, Moir S, Schofield A, Choe SN, Farquharson A, et al. Conjugated linoleic acids (CLAs) regulate the expression of key apoptotic genes in human breast cancer cells. FASEB J 2002; 16: 1447–1449.
201. Lee SH, Yamaguchi K, Kim JS, Eling TE, Safe S, Park Y, et al. Conjugated linoleic acid stimulates an anti-tumorigenic protein NAG–1 in an isomer specific manner. Carcinogenesis 2006; 27: 972–981.
202. Torp SH. Proliferative activity in human glioblastomas: evaluation of different Ki 67 equivalent antibodies. Clin Pathol: Mol Pathol 1997; 50: 198–200.

203. Cho HJ, Kim WK, Jung JI, Kim EJ, Lim SS, Kwon DY, et al. Trans-10, cis-12, not cis-9, trans-11, conjugated linoleic acid decreases ErbB3 expression in HT-29 human colon cancer cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5142–5150.
204. Calviello G, Palozza P, Piccioni E, Maggiano N, Frattucci A, Franceschelli P et al. Dietary supplementation with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid inhibits growth of Morris hepatocarcinoma 3924A in rats: Effects on proliferation and apoptosis. *Int J Cancer*:1998; 75: 699–705.
205. Jones PJ, Schoeller DA. Polyunsaturated: saturated ratio of diet influences energy substrate utilization in the human. *Metab Clin Exp* 1988; 37: 145–151.
206. Kelley NS, Hubbard NE, Erickson KL. Conjugated linoleic acid isomers and cancer. *J Nutr* 2007; 137: 2599–2607.
207. Cohen LA, Chen-Backlund JY, Sepković DW, Sugie S. Effect of varying proportion of dietary menhaden oil on experimental rat mammary tumor promotion. *Lipids* 1993; 28: 449–456
208. Leaver HA, Williams JR, Craig SR, Gregor A, Ironside JW, Whittle IR, et al. Network analysis of arachidonic acid pathophysiology in human phagocytes and primary brain tumours. *Ann NY Acad Sci* 1997; 832: 200–214.
209. El-Mesery M, Al-Gayyar M, Salem H, Darweish M, El-Mowafy A. Chemopreventive and renal protective effects for docosahexaenoic acid (DHA): implications of CRP and lipid peroxides. *Cell Div* 2009; 4: 1–17.
210. Boado RJ, Pardridge WM, Vinters HV, Black KL. Differential expression of arachidonate 5-lipoxygenase transcripts in human brain tumors: Evidence for the expression of a multitranscript family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9044–9048.
211. Horrobin DF. Essential fatty acids, lipid peroxidation and cancer. In: Horrobin DF, editor. *N-6 Essential Fatty Acids*. Abst. New York: Wiley-Liss 1990; 351–378.

212. Gardiner NS, Duncan JR. Possible involvement of n-6-desaturase in control of melanoma growth by γ -linolenic acid. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1991; 42: 149–153.
213. Hrelia S, Bordoni A, Biagi PL, Rossi CA, Bernardi L, Horrobin DF et al. γ -Linolenic acid supplementation can affect cancer cell-proliferation via modification of fatty-acid composition. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225: 441–447.
214. Sakaguchi M, Rowley S, Kane N, Imray C, Davies A, Jones C, et al. Reduced tumour growth of the human colonic cancer cell lines COLO-320 and HT29 in vivo by dietary n-3 lipids. *Br J Cancer* 1990; 62: 742–747.
215. Sagar RP, Das UN. Cytotoxic action of cis-unsaturated fatty acids on human cervical-carcinoma (HeLa) cells in-vitro. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53: 287–299.
216. Karmali RA, Choi K, Otter G, Schmid F. Eicosanoids and metastasis. Experimental aspects in Lewis lung carcinoma. *Cancer Biochem Biophys* 1986; 9: 97–104.
217. Eynard AR. Does chronic essential fatty acid deficiency constitute a pro-tumorigenic condition? *Medical Hypotheses* 1997; 48: 52–55.
218. Chajes V, Lanson M, Fetissof F, Lhuillery C, Bougnoux P. Membrane fatty-acids of breast-carcinoma contribution of host fatty-acids and tumor properties. *Int J Cancer* 1995; 63: 169–175.
219. Grammatikos SI, Harvey MJ, Subbaiah PV, Victor TA, Miller WM. Loss of fatty-acid delta-6 desaturating ability in human mammary epithelial-cells that express an activated c-Ha-ras oncogene. *Int J Oncol* 1995; 6: 1039–1046.
220. Chapkin RS, Seoc J, McMurray DN, Joanne R. Lupton. Mechanisms by which docosahexaenoic acid and related fatty acids reduce colon cancer risk and inflammatory disorders of the intestine. *Chem Phys Lipids* 2008; 153: 14–23.

221. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239–257.
222. Cotter TG. Apoptosis and cancer: the genesis of a research field. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 501–507.
223. Dowsett M, Archer C, Assersohn L, Gregory RK, Ellis PA, Salter J et al. Clinical studies of apoptosis and proliferation in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6: 25–28.
224. Parton M, Dowsett M, Smith I. Studies of apoptosis in breast cancer. *BMJ* 2001; 322: 1528–1532.
225. Yamasaki M, Miyamoto Y, Chujo H, Nishiyama K, Tachibana H, Yamada K. Trans10, cis12-conjugated linoleic acid induces mitochondria-related apoptosis and lysosomal destabilization in rat hepatoma cells. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1735: 176–184.
226. Hubbard NE, Erickson KL. Role of dietary oleic-acid in linoleic acid-enhanced metastasis of a mouse mammary-tumor. *Cancer Lett* 1991; 56: 165–167.
227. Merendino N, Loppi B, D'Aquino M, Molinari R, Pessina G, Romano C, and Velott F. Docosahexaenoic acid induces apoptosis in the human PaCa-44 pancreatic cancer cell line by active reduced glutathione extrusion and lipid peroxidation. *Nutr Cancer* 2005; 52: 225–233.
228. Seegers JC, de Kock M, Lottering ML, Grobler CJ, van Papendorp DH, Shou Y, et al. Effects of γ linolenic acid and arachidonic acid on cell cycle progression and apoptosis induction, in normal and transformed cells. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 56: 271–280.
229. de Kock M, Lottering ML, Grobler CJ, Viljoen TC, le Roux M, Seegers JC. The induction of apoptosis in human cervical carcinoma (HeLa) cells by γ -linolenic acid. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1996; 55: 403–411.
230. Mahaley MS, Mettlin C, Natarajan N, Laws ER, Peace BB. National survey of patterns of care for brain tumor patients. *J Neurosurg* 1989; 71: 826–836.

231. Miglietta A, Bozzo F, Bocca C, Gabriel L, Trombetta A, Belotti S, et al. Conjugated linoleic acid induces apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells through ERK/MAPK signalling and mitochondrial pathway. *Cancer Lett* 2006; 234: 149–157.
232. Chen Q, Galleano M, Cederbaum AI. Cytotoxicity and apoptosis produced by arachidonic acid in Hep G2 cells overexpressing human cytochrome P450,2E,1. *J Biol Chem* 1997; 23: 14532–14541.
233. Rizzo MT, Leaver HA, Yu WM, Kovacs RJ. Arachidonic acid induces mobilization of calcium stores and c-jun gene expression: evidence that intracellular calcium release is associated with c-jun. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 187–198.
234. Beppu F, Hosokawa M, Tanaka L, Kohno H, Tanaka T, Miyashita K. Potent inhibitory effect of trans 9, trans11 isomer of conjugated linoleic acid on the growth of human colon cancer cells. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 830–836.
235. Ou L, Ip C, Lisafeld B, Ip MM. Conjugated linoleic acid induces apoptosis of murine mammary tumor cells via Bcl-2 loss. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 356: 1044–1104.
236. Serini S, Piccioni E, Merendino N, Calviello G. Dietary polyunsaturated fatty acids as inducers of apoptosis: implications for cancer. *Apoptosis* 2009; 14: 135–152.
237. Newman MJ. Inhibition of carcinoma and melanoma cell growth by type 1 transforming growth factor β is dependent on the presence of polyunsaturated fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 5543–5547.
238. Pandalai PK, Pilat MJ, Yamazaki K, Naik H, Pienta KJ. The effects of omega-3 and omega-6 fatty-acids on in-vitro prostate-cancer growth. *Anticancer Res* 1996; 16: 815–820.

239. Brekke OL, Espevik T, Bardal T, Bjerve KS. Effects of n-3 and n-6 fatty acids on tumor necrosis factor cytotoxicity in WEHI fibrosarcoma cells. *Lipids* 1992; 27: 161–168.
240. Das UN, Madhavi N, Sravan Kumar G, Padma M, Sangeetha P. Can tumour cell drug resistance be reversed by essential fatty acids and their metabolites? *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1998; 58: 39–54.
241. Hopewell JW, Robbins ME, van den Aardweg GJ, Morris GM, Ross GA, Whitehouse E, et al. The modulation of radiation-induced damage to pig skin by essential fatty acids. *Br J Cancer* 1993; 68: 1–7.
242. Clarke SD. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. I. Molecular mechanism for polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: 865–869.
243. Bukholm K, Nesland JM, Børresen-Dale AL. Re-expression of E-cadherin, alfa-catenin and beta-catenin, but not of gamma-catenin, in metastatic tissue from breast cancer patients. *J Pathol* 2000; 190: 15–19.
244. Ergüler G, Demir N, Demir R. Structural properties and functions of adhesion molecules. *T Klin J Med Sci* 2002, 22: 313–327.
245. Lee SW, Reimer CL, Campbell DB, Cheres P, Duda RB, Olivier Kocher. H-cadherin expression inhibits in vitro invasiveness and tumor formation in vivo. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1157–1159.
246. Palmantier R, George MD, Akiyama SK, Wolber FM, Olden K, Roberts JD. Cis-polyunsaturated fatty acids stimulate $\beta 1$ integrin-mediated adhesion of human breast carcinoma cells to type IV collagen by activating protein kinases C epsilon and mu. *Cancer Res* 2001; 61: 2445–2452.
247. Reich R, Royce L, Martin GR. Eicosapentaenoic acid reduces the invasive and metastatic activities of malignant tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 160: 559–564.

248. Kanayasu T, Moritaa I, Nakao-Hayashib J, Asuwac N, Fujisawao C, Ishiic T, et al. Eicosapentaenoic acid inhibits tube formation of vascular endothelial cells in vitro. *Lipids* 1991; 26: 271–276.
249. Shi HY, Zhang W, Liang R, Abraham S, Kittrell FS, Medina D, et al. Blocking tumor growth, invasion and metastasis by maspin in a syngeneic breast cancer model. *Cancer Res* 2001; 61: 6945–6951.
250. Jiang WG, Redfern A, Bryce RP, Mansel RE. Expression of maspin in cancer cells and its regulation by γ -linolenic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237: 639–644.
251. Wick W, Grimmel C, Wild-Bode C, Platten M, Arpin M, Weller M. Ezrin-dependent promotion of glioma cell clonogenicity, motility, and invasion mediated by BCL-2 and transforming growth factor β 2. *J Neurosci* 2001; 21: 3360–3368.
252. Yvonne R, Marcia RM, Karl HP. The role of angiopoietins during angiogenesis in gliomas. *Brain Pathol* 2005; 15: 311–317.
253. Hardman WE. (n-3) Fatty acids and cancer therapy. *J Nutr* 2004; 134: 3427–3430.
254. Cai J, Jiang WG, Mansel RE. Inhibition of angiogenic factor- and tumour-induced angiogenesis by gamma linolenic acid. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1999; 60: 1–29.
255. Lim K, Wu T. ω -3 PUFAs and other cancers. Calviello G, Serini S (eds.), *Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cancer, Diet and Cancer 1*, Springer Dordrecht Heidelberg London, New York 2010; 4: 191–217.
256. Hara A, Radin NS. Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent. *Anal Biochem* 1978; 90: 420–426.
257. Christie WW. *Gas chromatography and lipids*. The Oil Press Glaskow 1992; 4: 302–303.

258. Jump DB. Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2004; 41: 41–78.
259. Xia SH, Wang J, Kang JX. Decreased n-6/n-3 fatty acid ratio reduces the invasive potential of human lung cancer cells by downregulation of cell adhesion/invasion-related genes. *Carcinogenesis* 2005; 26: 779–784.
260. Winkler AS, Baethmann A, Peters J, Kempfski O, Staub F. Mechanisms of arachidonic acid induced glial swelling. *Mol Brain Res* 2000; 76: 419–423.
261. Shureiqi I, Chen D, Lee JJ, Yang P, Newman RA, Brenner DE, et al. 15-LOX-1: a novel molecular target of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis in colorectal cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1136–1142.
262. Kökçöglü E, Tüter Y, Sandıkcı KS, Yazıcı Z, Ulaköglü EZ, Sönmez H, et al. Prostaglandin E2 levels in human brain tumor tissues and arachidonic acid levels in the plasma membrane of human brain tumors. *Cancer Lett* 1998; 132: 17–21.
263. Rao GM, Rao AV, Raja A, Rao S, Rao A. Lipid peroxidation in brain tumours. *Clinica Chimica Acta* 2000; 302: 205–211.
264. Cheeseman KH, Emery S, Maddix SP, Slater TF, Burton GW, Ingold KU. Studies on lipid peroxidation in normal and tumour tissues. *Biochem J* 1988; 250: 247–252.
265. Gavino VC, Miller JS, Ikharebha SO, Milo GE , Cornwell DG. Effect of polyunsaturated fatty acids and antioxidants on lipid peroxidation in tissue cultures. *J Lipid Res* 1981; 22: 763–769.
266. Erden M. Radyasyonun Bazı Eritrosit Enzimlerine Etkisi. *Türkış J Med SCI* 1992; 16: 55–66.
267. Masotti L, Casali E, Gesmundo N, Sartor G, Cavatorta P, Borello S, et al. Lipid peroxidation and physical properties of smooth and rough hepatoma micromes. *Cell Biophys* 1989; 14: 53–65.

268. Clemens MR. Free radicals in chemical carcinogenesis. *Klin Wochenshr* 1991; 69: 1123–1134.
269. Sarı A, Çukurovalı A. Siklobütan halkalı tiyosemikarbazon türevli schiff bazılarının tavşan karaciğerindeki yağ asitlerine etkisinin incelenmesi. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*; 2008; 183–186.
270. Zengin E, Atukeren P, Kokoglu E, Gümüştaş MK, Zengin U. Alterations in lipid peroxidation and antioxidant status in different types of intracranial tumors within their relative peritumoral tissues. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 345–351.
271. Crimi M, Esposti MD. Apoptosis-induced changes in mitochondrial lipids. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1813: 551–557.
272. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64: 259–273.
273. Ellams D, Neuhäuser G, Agnoli AL. Congenital intracranial neoplasms. *Childs Nerv Syst* 1986; 2: 165–168.
274. Gronert K. Lipid autacoids in inflammation and injury responses: a matter of privilege. *Mol Interv* 2008; 8: 28–35.
275. Heyd VL, Eynard AR. Effects of eicosatrienoic acid (20: 3 n–9, Mead’s acid) on some promalignant-related properties of three human cancer cell lines. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 2003; 71: 177–188.
276. Rioux V, Legrand P. Saturated fatty acids: simple molecular structures with complex cellular functions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 752–758.
277. Mu YM, Yanase T, Nishi Y, Tanaka A, Saito M, Jin CH, et al. Saturated FFAs, palmitic acid and stearic acid, induce apoptosis in human granulosa cells. *Endocrinology* 2001; 142: 3590–3597.

- 278.** Oh YT, Lee JY, Lee J, Kim H, Yoon KS, Choe W, et al. Oleic acid reduces lipopolysaccharide-induced expression of iNOS and COX-2 in BV2 murine microglial cells: Possible involvement of reactive oxygen species, p38 MAPK, and IKK/NF- κ B signaling pathways. *Neurosci Lett* 2009, 464: 93–97.
- 279.** Natali F, Siculella L, Salvati S, Gnoni GV. Oleic acid is a potent inhibitor of fatty acid and cholesterol synthesis in C6 glioma cells. *J Lipid Res* 2007; 48: 1966–1975.
- 280.** Moreira NX, Curi R, Padovese R, Mancini-Filho J. Incorporation of dietary trans mono-unsaturated fatty acids into tissues of Walker 256 tumor-bearing rats. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 501–508.

6. ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta eğitimimi Tokat Zile’de tamamladım. Lise eğitimimi Tokat Gazi Osman Paşa Lisesinde ve Üniversite Eğitimimi Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. Uzun yıllar pratisyen hekim olarak çalıştım. Şu anda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim dalında uzmanlık eğitimi almaktayım. Evliyim. Gizemnur ve Gamzenur isimli iki tane kızım var.