



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**GLİOBLASTOMA MULTİFORME ETİYOLOJİSİNDE
VİRÜSLERİN ve TOKSOPLAZMA GONDİİ’NİN
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdülkerim GÖKOĞLU

KAYSERİ-2013



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**GLİOBLASTOMA MULTİFORME ETİYOLOJİSİNDE
VİRÜSLERİN ve TOKSOPLAZMA GONDİİ’NİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdülkerim GÖKOĞLU

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Bülent TUCER

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TSU-11-3686 No’lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışma süresince tüm bilgilerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan, her türlü konuda desteğini benden esirgemeyen ve tezimde büyük emeği olan, aynı zamanda kişilik olarak ta bana çok şey katan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Ana Bilimdalı öğretim üyelerinden danışman hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Bülent TUCER'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık eğitimim boyunca ve yaptığımız bilimsel faaliyetlerde her zaman destek olan değerli hocalarım Prof. Dr.Ahmet Selçuklu, Prof.Dr. İbrahim Suat Öktem, Prof.Dr. Rahmi Kemal Koç, Prof.Dr. Ahmet Menkü ve Prof.Dr. Ali Kurtsoy ' a saygılarımı sunarım.

Örneklerin toplanmasında, hazırlanması ve sonuçlandırılmasında mesai kavramı tanımaksızın desteklerini benden esirgemeyen sayın Doç. Dr.Çağlar ÖZDEMİR'e, Prof. Dr.Özlem Canöz'e, Prof.Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU'na, Prof.Dr. A.Candan Durak, Prof Dr. Mehmet Doğanay, Doç. Dr. Ahmet Öztürk, Doç.Dr. Fatih Tanrıverdi, Uz. Dr. Altay Atalay'a, Uz. Dr. Turgut Tursem Tokmak'a ve değerli arkadaşım Ar. Gör. Dr. Fatoş Tekelioğlu'na çok teşekkür ederim.

Çalışma süresince beni hep destekleyen, biricik eşim Sonay GÖKOĞLU ve bana her zaman güvenen, beyin cerrahi uzmanı olmamı isteyen ve beni yönlendiren babam Ali GÖKOĞLU ve emeğini hiç bir zaman ödeyemeyeceğim canım annem Halime GÖKOĞLU başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kızım Ceren ve Oğlum Saltuk Emre'ye

...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Glioblastoma Multiforme.....	4
2.2. Kanser Oluşumu.....	15
2.3. Kanserin Moleküler Temelleri	16
2.4. Virüsler ve Kanser.....	20
2.4.1. Virüslerin Tümörigenez Üzerine Etkisi	20
2.4.1.1. İnsanlarda Kanser Oluşturan RNA Virüsleri	26
2.4.1.2. İnsanlarda Kanser Yapan DNA Virüsleri	27
2.4.2. MikroRNA'lar ve Kanserle İlişkileri.....	30
2.4.3. Çalışmada Taranan Virüsler ve İntrasellüler Patojen Olan Toksoplazma Gondii.....	31
2.5. Glioblastoma Multiformenin Moleküler Genetiği	40
3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM	45
3.1. Tümör ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	45
3.2. GBM Operasyonlarında Rezeksiyon Boyutlarının Sınıflandırılması	47
3.3. Tümör Ve Kontrol Gruplarından Elde Edilen Doku Örneklerinin Mikroorganizma Varlığı Açısından Pcr ile İncelenmesi.....	47
3.3.1. Örneklerden Nükleik Asit Ekstraksiyonu	48

3.3.2. Ekstraksiyonu Yapılan Örneklerden, HSV 1/2, CMV, EBV, toxoplasma, JCV, BKV ve Bakteriyel 16s RNA Geninin Gerçek Zamanlı PCR ile Saptanması	49
3.3.3. Ekstraksiyonu Yapılan Örneklerden, Kızamık Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR ile Saptanması.....	50
3.3.4. Ekstraksiyonu Yapılan Örneklerden, SV40 Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR ile Saptanması	51
3.3.5. Radyolojik Görüntüleme.....	52
3.4. Performans Durumunun Değerlendirilmesi	53
3.5. İstatistiksel Yöntemler	54
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	103
6. SONUÇLAR	117
KAYNAKLAR	117
EKLER.....	134
TEZ ONAY SAYFASI.....	137

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1.	Onkogeneze yardımcı veya zemin hazırlayıcı faktörler.....	2
Tablo 2.	DSÖ 2007- Histolojik olarak primer beyin tümörlerinden nöroepitelyal doku tümörleri	5
Tablo 3.	Kullanılan kitlerin analiz edilen örneklerle yönelik hedef bölgeleri.....	47
Tablo 4.	Ekstraksiyonu Yapılan Örneklerden, Kızamık Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR ile Saptanmasında Kullanılan Pipetleme Tablosu	50
Tablo 5.	Kızamık Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR işlemi aşamaları.....	50
Tablo 6.	Ekstraksiyonu Yapılan Örneklerden, SV40 Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR ile Saptanmasında kullanılan Pipetleme Tablosu.....	51
Tablo 7.	SV-40 Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR işlemi aşamaları	52
Tablo 8.	Karnofsky performans skalası	54
Tablo 9.	Tümör Dokusu Grubu ve Kontrol Grubu doku Örneklerinde Onkojenik Potansiyeli Olan Mikroorganizmaların Genetik Materyallerinin Varlığı İlişkisinin Değerlendirilmesi	56
Tablo 10.	GBM Olgularında BK Virüs Varlığının Yaşam Durumu, Cinsiyet Faktörü, Rezeksiyon Boyutu, Pozitif Saptanan Diğer Mikroorganizmalar ve Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi.....	57
Tablo 11.	GBM Olgularında Cinsiyet Faktörünün Yaşam Durumu, Rezeksiyon Boyutu, Mikroorganizma Tipleri ve Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi	58
Tablo 12.	GBM Olgularında EB Virüs Varlığının Rezeksiyon Boyutu, Yaşam Durumu, Pozitif Saptanan Diğer Mikroorganizmalar ve Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi	61
Tablo 13.	GBM Olgularında Fonksiyonel Olarak Etkili Bölgelere Tümörün Yerleşiminin Yaşam Durumu, Mikroorganizmalar, Tümör Lokalizasyonu ve Diğer Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi	62
Tablo 14.	GBM Olgularında Kitlenin Orta Şift Etkisinin Yaşam Durumu, Pozitif Saptanan Mikroorganizmalar, Rezeksiyon Boyutu ve Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi	66

Tablo 15.	GBM Olgularında Kontrast Tutulum Şeklinin Yaşam Durumu, Pozitif Saptanan Mikroorganizmalar, Rezeksiyon Boyutu ve Diğer Radyolojik Özellikler ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi	69
Tablo 16.	GBM Olgularında Nekroz Derecesinin Yaşam Durumu, Mikroorganizma Varlığı, Rezeksiyon Boyutu ve Diğer Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi	72
Tablo 17.	GBM Olgularında Ödem Hacminin Yaşam Durumu, Mikroorganizma Varlığı, Rezeksiyon Boyutu ve Tümör Lokalizasyon Bölgesiyle İlişkilerinin Değerlendirilmesi	76
Tablo 18.	GBM Olgularında Rezeksiyon Boyutunun Yaşam Durumu, Mikroorganizma Pozitifliği, Cinsiyet Faktörü ve Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi	79
Tablo 19.	GBM Olgularında Toksoplazma Varlığının Yaşam Durumu, JC Virüs ile Birlikte Saptanması ve Tümör Lokalizasyonu ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi	83
Tablo 20.	GBM Olgularında Hastaya Ait ve Tümöre Ait Değişkenler Arasındaki Bağımlılık (Korelasyon) Tablosu.....	85
Tablo 21.	GBM Olgularında Hastaya ve Tümöre Ait Değişkenler ile Pozitif Saptanan Mikroorganizmalar, Rezeksiyon Boyutu ve Tümörün Radyolojik Özellikleri Arasındaki Bağımlılık (Korelasyon) Tablosu	87
Tablo 22.	GBM Olgularında Hastaya ve Tümöre Ait Değişkenler ile Tümörün radyolojik Özellikleri Arasındaki Bağımlılık (Korelasyon) Tablosu.....	90
Tablo 23.	TG-O –TG-1 Grupları Arasında Yaşam Durumu, Cinsiyet, Rezeksiyon Boyutu ve Radyolojik Özelliklerin Karşılaştırılması	92
Tablo 24.	TG-0 ve TG-1 grupları arasında hastaya ve Tümöre ait değişkenlerin karşılaştırılması	97
Tablo 15.	TG-0 Grubunda Hastaya ve Tümöre Ait Değişkenler ile Tümörün Radyolojik Özellikleri Arasındaki Bağımlılık (Korelasyon) Tablosu	99
Tablo 26.	TG-1 Grubunda Hastaya ve Tümöre Ait Değişkenler ile Tümörün Radyolojik Özellikleri Arasındaki Bağımlılık (Korelasyon) Tablosu	101

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Beynin koronal plandaki kesitinde, makroskopik olarak hemoraji ve nekroz alanları net bir şekilde görülürken; neoplazinin korpus kallozum boyunca karşı hemisfere geçmesi sonucunda kelebek gliomu olarak adlandırılması bu görünümle görsellik kazanmaktadır.....	7
Şekil 2. Glioblastoma Multiforme'nin mikroskopik görünümü.....	9
Şekil 3. Sağ temporal lobda glioblastoma multiforme'li bir olgunun MR görüntülemesi.....	13
Şekil 4. Apoptoziste kaspaz-3 yolağının intrinsek ve ekstrinsek uyarılmasının şematik gösterimi	19
Şekil 5. Primer ve sekonder GBM gelişmesinde meydana gelen genetik değişiklikler	44
Şekil 6. Brainlab VV2 nöronavigasyon cihazı	46
Şekil 7. Real Time PCR cihazı.....	49
Şekil 8. 10 GBM olgularında yaş ve yaşam süresi arasındaki ilişki grafiği.....	84
Şekil 9. GBM olgularında kitle hacmi ve ödem hacmi arasındaki ilişki grafiği	84
Şekil 10. GBM olgularında pre-op ve post op Karnofsky Performans Skorları arasındaki ilişki grafiği	86

KISALTMALAR

AA	: Anaplastik astrositom
AP-1	: Aktive edici protein-1
Apop	: Apoptosome
BAR	: Bifunctional apoptosis inhibitor
BCL-2	: B hücreli lenfoma transmembran antiapoptotik protein geni
BCL-XL	:B hücreli lenfoma transmembran ekstra büyük antiapoptotik protein geni
BCR	: Breakpoint cluster region
BCR-ABL	: Artmış tirozin kinaz aktivitesine ve anormal hücre lokalizasyonuna sahip bir ABL1 proteininin (p210 füzyon proteini) üretilmesine yol açan füzyon proteini
BGOF	: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu
BKV	: BK virüs
BLV	: Sığır lösemi virüsü
BRCA1	: Meme kanser geni 1,breast cancer gene 1
BRCA2	: Meme kanser geni 2,breast cancer gene 2
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Casp	: Procaspase and caspase
CDK	: Siklin bağımlı kinaz
CHI3L1	: Kitinaz 3- benzeri protein
Cho	: Kolin
C-ONC	: Sellüler onkogen
Cr	: Kreatin
Cytc	: Cytochrome c
DISC	: Death-inducing signaling complex
DNA	: Deoksiribonükleik asit
E1	: Erken gen ürünü 1

EA	: Erken antijen
EBNA	: Ebstein Barr çekirdek antijeni
EBV	: Epstein-Barr virüs
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EGFRvIII	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü varyant III
EMT	: Epitelyal- mezenkimal değişim
ERBB1	: EGF reseptörü
ERK	: Ekstrasellüler sinyal- düzenleyici kinaz
ERÜTF-NAD	: Erciyes Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalı
F	: Füzyon proteini
FAS (reseptörü)	: CD95, Ölüm reseptörü
FLAIR	: Fast fluid attenuated inversion recovery
FLIP	: FLICE-like inhibitory protein
GBM	: Glioblastoma Multiforme
GDP	: Guanosin difosfat
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GM-CSF	: Granülosit/makrofaj koloni stimüle edici faktör
GREs	: Glikokortikoid yanıt elementi
GREs	: Glikokortikoid yanıt elementi
GRP78	: Endoplazmik retikulum stres sinyalinde yer alan glikoz
GRP78	: Endoplazmik retikulum stres sinyalinde yer alan glikoz
GTP	: Guanozin trifosfat
GTP	: Guanosin trifosfat
GTPaz	: Guanozin trifosfataz
H&E	: Hematoksilen Eozin boyası
H	: Hemaglutinin

HBV	: Hepatit B virüs
HbxAg	: HBV genomunun X bölgesinde kodlanan antijeni
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HCMV	: Sitomegalovirüs
HCV	: Hepatit C virüsü
HER2/NEU	: Human epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (herpes virüs altı) (HHV-6)
HHV-8	: Human herpes virüs-8
HIF-1α	: Hipoksi ile etkilenen faktör-1 α
HNPCC	: Kalıtsal polipli olmayan kolon kanseri
HPV	: Human papilloma virüsleri
HSV-1	: Herpes simpleks tip1 virüs
HSV-2	: Herpes simpleks tip2 virüs
HTERT	: Human telomeraz ters transkriptaz'ı
HTLV-1	: Human T hücreli lenfoma virüsü
IDH-1	: İzositrat dehidrogenaz 1
IFN	: İnterferon
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFRBP	: İnsulin büyüme faktörü bağlanma proteini
IL	: İnterlökin
JCV	: John Cunningham virüs
JNK	: v-JUN-terminal kinaz
Kb	: Kilobaz
KG	: Kontrol Grubu
KPS	: Karnofsky performans skorları
KSHV	: Kaposi sarkomu herpesvirüsü
KT	: Kemoterapi
L	: Large (büyük) yapısal protein

LMP-1	: EBV latent membrane protein 1
LOH	: Kromozom 10q ve 17p üzerindeki heterozigosite kaybı
LTR	: Long terminal repeat(uzun dönemli tekrarlaması)
M	: Matriks
MAC	: Mitochondrial apoptosis-induced channel
MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinaz
MDM2	: Mürin Double Minute
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MGMT	: Metilguanin metiltransferaz
miRNA	: mikroRNA
MMPs	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	: Haberci RNA
MYC	: Myc onkogeni
N	: Nükleoprotein
NAA	: N-asetil aspartat
NF-κB	: Aktive olmuş B hücrelerinin kappa hafif zincir yapımını arttıran nükleer faktör
P	: Fosfoprotein
p16^{INK4a}	: Hücre siklusunda yer alan tümör süpresör protein
P53	: Tümör baskılayıcı protein 53
PCNA	: Proliferating Cell Nükleer Antigen
PCR	: Polymerase chain reaction
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PDGFR	: Platelet kökenli büyüme faktörü reseptörü
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PI3K	: Fosfatidilinositol 3 kinaz
PI3K	: Fosfoinozitol 3-kinaz

PKC	: Protein kinaz C
PML	: Progresif multifokal lökoensefalopati
post-op	: Ameliyat sonrası
Prb	: Retinoblastom yatkınlık lokusu protein 1
Prb	: Retinoblastom yatkınlık lokusu protein 1
Pre-op	: Ameliyat öncesi
PTEN	: Fosfataz ve tensin homolog mutasyonu
PV	: Polyomavirüs
Py-MT	: Polyoma virüs orta T-antijeni
Py-MT	: PV orta T-antijeni
RAS	: Hücre proliferasyonunda rol oynayan ve guanozin trifosfataz aktiviteli p21 isimli bir protein kodlayan proto-onkogen
RASSF1A	: RAS association domain family protein 1
RB	: Retinoblastoma
RNA	: Ribonükleik asit
RT	: Radyoterapi
SLAM	: Sinyal verici lenfosit aktivasyon molekülü
SSPE	: Subakut sklerozan panensefalit
SSS	: Santral sinir sistemi
STLV-1	: Maymun lösemi virüsü
SV-40	: Simian vakuolleştirici virüs
T1 A	: T1 ağırlıklı kesitlerde
T2 A	: T2 ağırlıklı kesitlerde
tBid	: Truncated Bid
TG	: Tümör Grubu
TG-0	: Tümör Grubu'nda mikroorganizma saptanmayan alt grup
TG-1	: Tümör Grubu'nda mikroorganizma saptanan alt grup
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü-beta

TGF-α	: Transfome edici büyüme faktörü- α
TP53	: Tümör baskılayıcı gen 53
TSE	: Turbo spin eko
UV	: Ultraviyole
VEGF(R)	: Vasküler endotelial büyüme faktörü (reseptör)
v-erbB	: Viral erbB
VHL	: Von Hippel Lindau
V-ONC	: Viral onkogen
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü, World Health Organization

GLİOBLASTOMA MULTİFORME ETYOLOJİSİNDE VİRÜSLERİN VE TOKSOPLAZMA GONDİİ'NİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Glioblastoma Multiforme (GBM) erişkinlerde en sık görülen beyin tümörü olup, intrakranial tümörlerin %12-15'ini ve astrositik tümörlerin %60-75'ini oluşturur. Tümörigenezin temelinde birden fazla faktörün birlikte ve/veya ardışık etkilerinin sebep olduğu mutasyonların varlığı bildirilmiştir. GBM etiyolojisinde çoklu onkogen mikroorganizma-tümör ilişkisini araştırmak amaçlandı.

Gereç (Hastalar) ve Yöntem: GBM tanısı alan 30 erkek [median 50.7 yaş (4-76)] ve 20 bayan [median 61,5 yaş (23-74)] toplam 50 hastadan [median 58.8 yaş (4-76)] oluşan Tümör Grubu (TG) ve tümör ve enfeksiyon nedenli olmayan ölümlerdeki otopsi vakalarından elde edilen beyin dokularından 15 erkek [median 40 yaş (22-66)] ve 6 bayan [median 33 yaş (13-80)] toplam 21 vakadan [median 39 yaş (13-80)] oluşan Kontrol Grubu (KG) oluşturuldu. TG mikroorganizma saptanan (TG-1) ve saptanmayan (TG-0) olarak ikiye ayrıldı. TG ve KG doku örneklerinde Herpes simpleks tip1(HSV-1) ve tip2 (HSV-2), sitomegalovirüs (HCMV), Epstein-Barr virus (EBV), kızamık, polyomavirüs (PV), John Cunningham virus (JCV), BK virus (BKV), Simian vakuolleştirici (SV-40) virüs ve Toksoplazma genetik materyalleri polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testleriyle araştırıldı. TG'nda mikroorganizma varlığı, yaş, cinsiyet, yaşam durumu, Karnofsky performans skorları (KPS), rezeksiyon boyutları, histopatolojik ve radyolojik değerlendirme verileri ve KG verileri SPSS 15.0 programıyla yapılan analizlerle istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: TG'unda 12 hastada 4 farklı mikororganizmaya ait (Toksoplazma (5), EBV (3), BKV (4), JCV (1)) genetik materyal saptanması ve kontrol grubunda saptanmaması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). TG'nda 1 tümör dokusu içerisinde JCV'e ek olarak toksoplazmaya ait genetik materyaller birlikte saptandı. TG'nda EBV varlığının yaşam durumu ve tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). TG'nda ve TG-1'nda ağırlıklı sol hemisfere ve özellikle temporal loba yerleşim gözlemlendi. Fonksiyonel olarak etkili bölgelere tümörün yerleşiminin, tümörün lokalizasyonu ile ilişkilerinin değerlendirilmesi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Tanı konulan yaş ile yaşam süresi arasında negatif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=-0.55$, $p<0.001$). Yaş arttıkça yaşam süresi kısalmıştır. Kitle hacmi-ödem hacmi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=0.53$, $p<0.001$). Kitle hacmi-ameliyat sonrası (post-op) KPS arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=-0.49$, $p<0.001$). Kitle hacmi-kitlenin şift etkisi ve ödem hacmi-kitlenin sift etkisi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=0.55$, $p<0.001$, $\rho=0.73$, $p<0.001$, sırasıyla). Ameliyat öncesi(pre-op) KPS –Post-op KPS arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=0.61$, $p<0.001$). TG0- TG-1 grubunun karşılaştırılmasında TG-1 grubunda daha erken yaşta tanı, daha uzun survival, erkek cinsiyette daha fazla olması, kitle hacmi, ödem hacmi ve şift etkisinde azalma saptandı. TG-1 grubunda pre-op KPS daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0.05$).

Sonuç: GBM temporal loba ve fonksiyonel alanlara daha fazla yerleşim göstermektedir. Tümör dokusu içerisinde EBV-DNA saptanan tümörler derin yerleşimlidir ve sağ kalım daha fazladır. Tümör dokusunda mikroorganizma saptanması tanı konulan yaş, yaşam durumunu; kitle ve ödem hacminin büyüklüğü KPS'ını etkilemektedir. Tümör dokusunda mikroorganizmaların saptanması, bunların tümör gelişiminde ve seyrinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Virüslerin tümör gelişimi ve seyri üzerindeki etkilerinin gösterilmesi tedavi protokollerinde yeni ve farklı yöntemlerin geliştirilebilmesine imkan sağlayacaktır. Bu amaçla geniş vaka serilerine ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Glioblastoma Multiforme, Viral Onkogenezis, Toksoplazma, PCR

EVALUATION OF VIRUSES AND TOKSOPLASMA GONDII IN ETIOLOGY OF GLIOBLASTOMA MULTIFORME

ABSTRACT

Objective: Glioblastoma multiforme (GBM) is a commonly seen brain tumor in adults, which comprises 12-15% of intracranial tumors and 60-75% of astrocytic tumors. It has been reported that there are mutations underlying tumorigenesis which are caused by combined and/or consecutive effects of multiple factors. In the present study, it was aimed to investigate relationships among multiple oncogene, microorganism and tumor.

Materials and Method: Tumor group (TG) consisted of 50 patients (median age: 58.8 years [4-76]) diagnosed as GBM including 30 men (median age: 50.7 years [4-76]) and 20 women (median age: 61.5 years [23-74]), while control group (KG) consisted of brain tissues obtained from 21 autopsy cases (median age: 39.0 years [13-80]) with cause of death other than tumor or infection including 15 men (median age: 40.0 years [22-66]) and 6 women (median age: 33.0 years [13-80]). TG was further subdivided into 2 groups as follows: TG-1 in which microorganism was detected and TG-0 in which no microorganism was detected. In the tissue samples in TG and KG, genetic materials of Herpes simplex virus type I (HSV-1) and type 2 (HSV-2), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), kızamık, polyomavirus (PV), John Cunningham virus (JCV), BK virus (BKV), Simian vacuolating virus 40 (SV-40) and *Toxoplasma gondii* were evaluated via PCR. In TG, presence of microorganism, age, gender, survival, Karnofsky performance scores (KPS), resection extent, histopathological and radiological data and KG data were statistically analyzed by using SPSS for Windows 15.0.

Findings: Genetic materials of 4 different microorganisms were detected in 12 patients (*Toxoplasma gondii* [5], EBV [3], BKC [4] and JCV [1]) in TG, while no genetic material was detected in KG ($p<0.05$). In TG, genetic materials of both JCV and toxoplasma were detected in one tumor tissue. In TG, the relationship between presence of EBV and survival or tumor localization was statistically significant ($p<0.05$). In TG and TG-1, tumors were predominantly located at left hemisphere and temporal lobe in particular. The relationship between tumor localization to functional areas and tumor localization was statistically significant ($p<0.05$). A significant, inverse relationship was

found between age at diagnosis and survival ($\rho=0.55$; $p<0.001$). A significant, positive relationship was found between mass volume and edema volume ($\rho=0.53$; $p<0.001$). A significant, inverse relationship was found between mass volume and postoperative KPS ($\rho=0.49$; $p<0.001$). A significant, positive relationship was found between mass volume and shift effect of mass and between edema volume and shift effect of mass ($\rho=0.55$, $p<0.001$; $\rho=0.73$, $p<0.001$, respectively). A significant, positive relationship was found between preoperative KPS and postoperative KPS ($\rho=0.61$, $p<0.001$). In the comparison of TG-0 and TG-1 groups, diagnosis at younger age, longer survival, predominancy of male gender, decrease in mass volume, edema volume and mass effect were detected in TG1 group. The higher preoperative KPS in TG-1 was found to be statistically significant ($p<0.05$).

Conclusion: The GBM is more commonly localized at temporal lobe and functional areas. Tumors, in which EBV-DNA is detected in tumor tissues, have profound localization and survival is longer. The detection of microorganism in tumor tissue affects age at diagnosis, survival, KPS, mass and extent of edema volume. The detection of microorganism in tumor tissue suggests that these microorganisms may play role in tumor development and prognosis. The establishing the effect of viruses on tumor development and prognosis will allow developing novel and alternative methods in the treatment protocols. Thus, larger case series and prospective studies are needed.

Keywords: Glioblastoma multiforme, viral oncogenesis, toxoplasma, PCR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, hücrelerin normal büyüme, üreme ve gelişmelerini ve aynı zamanda bu fonksiyonların kontrollerini ve düzenlemelerini sağlayan proteinleri kodlayan genlerde (protoonkogenler ve tümör supresör genler) oluşan mutasyonlar sonucunda kontrolün kaybı ile sonuçlanan bir dizi genetik değişim içeren çok basamaklı bir hastalıktır. Bu tür genetik değişimler onkojenlerin aktivasyonundan ve tümör baskılayıcı gen aktivitesinin kaybı veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabilir (1). Birden fazla faktörün birlikte ve/veya ardışık tesiri altında oluşan mutasyonların tümör oluşumuna yol açtıkları belirtilmektedir (2). Çeşitli kanserlerin genetik analizleri, tümör hücrelerinde ortalama 100-200 kadar mutant gen biriktiğini göstermektedir. Tümörigenezde etkili olan uzun bir süreçte mutasyonların birikimi yaşlı popülasyondaki kanserlerin sıklık artışını da açıklar. Tümör kitlesi, genetik hasara uğrayan tek bir öncü hücreden kaynaklanmaktadır. Genetik değişiklikler, somatik hücrelerin genomlarında olduğu kadar eşey hücre genetik materyallerinde de görülebilir ve yeni nesillere aktarılabilirler.

Tümör oluşumundan somatik mutasyonlar, kronik irritasyonlar, multifaktöriyel ajanlar, çok basamaklı gelişmeler, viral ajanlar, monoklonal ve immunolojik teoriler sorumlu tutulmaktaysa da bu görüşlerin çoğu, tümörigenezisin gerçek nedenini ortaya koymaktan ziyade, onkogeneze yardımcı ve hazırlayıcı faktörleri kapsamaktadır (Tablo-1). Özellikle, lenfoid ve miyeloid sisteme ait hücrelerde oluşan konjenital ve/veya edinsel immun yetmezliklerde, vücudun humoral ve hücre sel savunmasında çok önemli aksaklıklar ve bozukluklar meydana gelmektedir. Sitokin sentezinin yetersiz olması veya sentezlenememesi, tümöre karşı reaktif olan hücrelerin etkinliğinde

azalmaya veya etkin olamamasına yol açacağından tümörlerin gelişmesi ve ortaya çıkmaları daha kolaylaşmaktadır.

Bazı spesifik virüsler tarafından yeni doğan farelerde, tümörlerin oluşturulması, in vitro hücre kültürlerinde transformasyonların meydana getirilmesi veya in vivo gelişen tümör hücrelerinde virüs partiküllerine rastlanması ve bunlardan izole edilen virüslerle in vitro transformasyonlar ve in vivo tümörlerin oluşturulması, onkogenezisde virüslerin önemli rolleri olduğunu ortaya koymaktadır (3).

Glioma hücrelerinin oluşmasında altta yatan persistan astrositik veya endotelial hücre enfeksiyonu veya glial hücrelerin de novo enfeksiyonu sonrasında hücre döngüsü kontrol mekanizmalarında kazanılmış defektler nedeniyle olabilir (4). GBMlar, etiyojisi bilinmemekle birlikte viral enfeksiyonların da katkıda bulunduğu düşünülen, güncel terapilere rağmen hızlı fatal seyreden ve yetişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörleridir (4-6).

Tablo 1. Onkogeneze yardımcı veya zemin hazırlayıcı faktörler

I) Fiziksel Faktörler	II) Kimyasal Faktörler	III) Biyolojik Faktörler	IV) Genetik Faktörler	V) Predispozan Faktörler
a) İyonizan radyasyonlar X-ışınları Gama ışınları Radyoaktif izotoplar Diğerleri	a) Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (Benzo (a) pyrene, dimethylbenzanthracene, vd.)	a) RNA virüsleri (Retrovirüsler tip-B ve -C) b) DNA virüsleri Adenovirüsler Hepadnavirüsler Herpesvirüsler Papovavirüsler Parvovirüsler, Poxvirüsler)	Ailede, genetik yönden tümör oluşumuna kalıtsal bir eğilimin bulunması	İmmün yetmezlik hastalıkları
b) Non iyonizan Radyasyonlar UV-ışınları, Güneş ışınları Diğerleri	b) Aromatik aminler (2-acetylaminofluorene, N-methyl-4-aminoazobenzene (MAB), vd.)			İmmüsupresif ilaçların kullanılması
c) Fiziksel travmalar ve kronik irritasyonlar	c) Çeşitli ilaçlar (Alkolanlar "cyclophosphamide", diethylstilbestrol) d) Nitrosaminler (Dimethylnitrosamine, diethylnitrosamine) e) İnorganik bileşikler (Arsenik, asbestos, beryllium, cadmium, chromium, vd.) f) Doğal bileşikler (Dactinomycin, aflatoksinler, vd)			Yaşlılık Hormonlar Beslenme alışkanlıkları Sigara Mesleki durumlar Yaşam tarzı Diğer

Bu çalışmada, santral sinir sistemi tümörü tanısıyla Erciyes Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalı (ERÜTF-NAD) tarafından opere edilen ve histopatolojik

değerlendirmelerde GBM tanısı alan hastalarda, insanları yaygın olarak primer ve/veya latent olarak enfekte eden, nörotropik özellikler gösterebilen ve bu defektlere sebep olabilecek ve immün sistem üzerinde olumsuz etki potansiyeline sahip mikroorganizmalara ait genetik materyallerin tümör dokusu içinde varlıkları araştırıldı. Tümör dokusu içerisinde tespit edilen mikroorganizmalar, tanı aldıkları yaş, cinsiyet, yaşam durumu, yaşam süresi, radyolojik özellikler, histopatolojik özellikler ve intraoperatif veriler, pre-op ve post-op Karnofsky performans skora verilerinin toplanmasıyla tümör oluşumu ve tümörün bu değişkenler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Glioblastoma Multiforme

İntrakranial tümörler tüm primer santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin % 85-90'ini oluşturur (7). Primer intrakranial tümörler kafa içerisinde bulunan glial dokudan, nöronlardan, meninkslerden, damarlardan veya endokrin hücrelerden kaynaklanabilirler. Primer beyin tümörleri ile ilgili Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son sınıflamasına (**Tablo-2**) göre gliomlar destekleyici glial dokudan köken alan nöroepitelyal tümörler olup astrositomlar, oligodendrogliomlar, oligoastrositomlar, ependimomlar, koroid pleksus tümörleri, diğer nöroepitelyal tümörler (astroblastoma, 3.ventrikül kordoid gliomu, anjiyosentrik gliomlar), nöronal ve mikst nöronal-gliomlar, pineal bölge tümörleri ve embriyonal tümörler olarak sınıflandırılırlar (8).

Astrositomlar tüm glial tümörlerin %80-85'ini oluştururlar (9). Astrositomlar için çok sayıda sınıflandırma sistemi (Kernohan ve Sayre, St. Anne –Mayo, DSÖ) bulunmasına karşın, en yaygın kullanılan histopatolojik olarak yapılan DSÖ sınıflandırmasıdır. Bu sisteme göre astrositomlar histopatolojik görünümüne göre dört dereceye ayrılmaktadır (8). Derece arttıkça gerek atipi, damarlanma, mitoz özellikleri ile karakterize büyüme potansiyeli, gerekse prognoz bakımından giderek kötüleşme söz konusudur.

Derece 1'de yer alanlar, iyi farklılaşmış gliomlardır. Bu terim subependimal dev hücreli ve pilositik astrositom için kullanılır. Derece 2 astrositomlar diffüz astrositomlar olarak da adlandırılırlar. Anaplastik astrositomlar (AA) derece 3 düzeyindeki astrositik tümörler olup “Malign” astrositom veya yüksek evreli astrositom olarak da bilinirler.

GBM derece 4 astrositom olup, dev hücreli glioblastoma ve gliosarkom olarak tanımlanan altgruplarıyla en “malign” astrositik tümördür (8, 10)

Tablo 2. DSÖ 2007- Histolojik olarak primer beyin tümörlerinden nöroepitelyal doku tümörleri

NÖROEPİTELYAL DOKU TÜMÖRLERİ	EVRE	NÖROEPİTELYAL DOKU TÜMÖRLERİ	EVRE
1. Astrositik tümörler		6. Diğer nöroepitelyal tümörler	
a. Pilositik astrositoma	I	a. Astroblastom.....	III
Pilomiksoid astrositoma	II	b. Üçüncü ventrikülün kordoid gliomu	II
b. Subependimal dev hücreli astrositom.	I	c. Angiosentrik gliom	I
c. Pleomorfik ksantroastrositoma	II	7. Nöronal ve mixt nöroglial tümörler	
d. Diffüz astrositoma	II	a. Serebellumun displastik gangliositolu	0
1. Fibriler astrositom		b. Desmoplastik infantil astrositom / gangliogliom	I
2. Gemistositik astrositom		c. Disembriyoblastik nöroepitelyal	0
3. Protoplazmik astrositom		d. Gangliositoma	0
e. Anaplastik astrositom	III	e. Ganglioglioma	I
f. Glioblastom	IV	f. Anaplastik gangliogliom	III
1. Dev hücreli glioblastom	IV	g. Santral nörositom	II
2. Gliosarkom	IV	h. Ekstraventricüler nörositom	II
g. Gliomatozis serebri	III	i. Serebellar liponö	II
2. Oligodendrogliyal tümörler		j. Papiller glionöral tümör.....	I
a. Oligodendrogliom	II	k. Dördüncü ventrikülün roset formasyonlu glionöral tümörü.....	I
b. Anaplastik oligodendrogliom	III	l. Paragangliom.....	I
3. Oligoastrositik tümörler		8. Pineal bölgenin tümörleri	
a. Oligoastrositom	II	a. Pineositom	I
b. Anaplastik oligoastrositom.....	III	b. Pineoblastom	IV
4. Ependimal tümörler		c. Orta derecede diferansiyasyon gösteren pineal parenkimal tümör	II/III
a. Subependimom.....	I	d. Pineal bölgenin papiller tümörü.....	II/III
b. Miksopapiller ependimom.....	I	9. Embriyonal tümörler	
c. Ependimom	II	a. Medulloblastom	IV
1. Sellüler		1. Desmoplastik/nodüler medulloblastom	
2. Papiller		2. Ekstensiv nodüleriteyle birlikte medulloblastom	
3. Clear cell		3. Anaplastik medulloblastom	
4. Tanisitik		4. Büyük hücreli medulloblastom	
d. Anaplastik ependimom.....	III	b. SSS primitif nöroektodermal tümör (PNET).....	IV
5. Koroid plexus tümörleri		1. SSS Nöroblastomu	
a. Koroid pleksus papillomu.....	I	2. SSS Ganglionöroblastomu	
b. Atipik koroid pleksus papillomu	II	3. Medullaepitelyom	
c. Koroid pleksus karsinomu	III	4. Ependimoblastom	
		c. Atipik teratoid/rabdoid tümör	IV

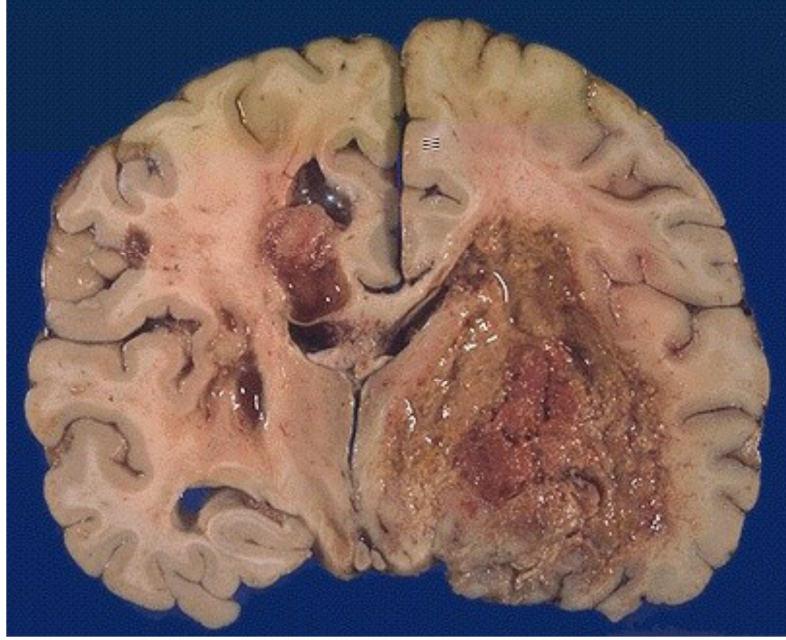
Glioblastoma multiforme erişkinlerde en sık görülen beyin tümörü olup, tüm intrakraniyal tümörlerin %12-15'ini ve tüm astrositik tümörlerin %60-75'ini oluşturur (7, 8, 11). Çoğu Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde yıllık insidansı ortalama her yüzbinde 3-4 olgu olarak bildirilmiştir (12). Her yaşta görülebilir, ancak olgular en sık 45-75 yaş (ortalama 61.3 yaş) arasındadır ve 20 yaş altında görülme oranı %1 olarak belirlenmiştir (13). Olguların %80'i 50 yaş üzerinde tanı almıştır. Erkek/kadın oranı 1.28/1 civarındadır (14).

Glioblastomlar düzensiz ve kötü sınırlı olup, kesit yüzeylerinin değerlendirilmesinde sıklıkla hemoraji, kist formasyonları, küçük tromboze venler ve nekroz alanları görülür (15). Makroskobik kistler, likefiye nekrotik tümör dokusunu yansıtan sıvı içerir. Taze dokularda nekrozun olduğu merkezi yerler miyelin yıkımına sekonder sarı, kanama alanları kırmızı ve kahverengi olarak gözlenirken periferik hipersellüler alan yumuşak, gri renkli bir band veya halka şeklinde görülür (8). Fakat nekrotik dokular, komşu beyin yapılarıyla makroskopik olarak ayırt edilebilen tümör dokusunun intermediate zon alanları olmaksızın temas halinde olabilir. Santral nekroz alanları total tümör kitlesinin %80'ine kadar yer kaplayabilir.

GBM, başlıca serebral hemisferlerin subkortikal beyaz cevherine yerleşim gösteren infiltratif tümörlerdir (16, 17). Kitle genellikle tek taraflıdır. Bu intraparakranial kitlelerin merkezi beyaz cevherdedir. GBM'nin hemisferlerde yerleşim gösterdiği alanlar değerlendirildiğinde; GBM en sık temporal (%31), sonra sırasıyla parietal (%24), frontal (%23) ve oksipital (%16) loblara yerleşmiştir (8). Özellikle çocuklarda, GBM bazal ganglionları ve talamusu sık tutmaz. İntraventriküler GBM'ler istisnai durumlardır (18). Beyin sapı glioblastomu nadir görülür ve sıklıkla çocukları etkiler (19). Serebellum ve spinal kord da nadir yerleşim bölgeleridir. Süperfisiyal yerleşimli kitleler leptomeninks ve dura ile ilişkilidir. Bu lokalizasyonda neoplazmlar sıklıkla kollajenden zengindir, cerrah ve nöroradyolog tarafından metastatik karsinom ya da menenjiom gibi ekstra aksiyel lezyon olarak yorumlanabilir (8). Bazı dev hücreli glioblastomların sınırı belirgindir ve bu durum metastatik karsinomla karıştırılabilir. Beyin sapı ve korpus kallozumda bilateral ve simetrik olabilir.

Tümör infiltrasyonu komşu kortekse ve korpus kallosum aracılığıyla ilerlemiş lezyonlarda, korpus kallosumun gövdesinden her iki hemisfere de yayılan neoplazm

kolları bir kelebeğinkine benzetilerek kelebek gliomu adı verilir (15) (Şekil 1). Primer yayılma beyaz cevher traktlarının oluşturduğu yollar aracılığıyla ile olmaktadır (20, 21).



Şekil 1. Beynin koronal plandaki kesitinde, makroskopik olarak hemoraji ve nekroz alanları net bir şekilde görülürken; neoplazinin korpus kallozum boyunca karşı hemisfere geçmesi sonucunda kelebek gliomu olarak adlandırılması bu görünümle görsellik kazanmaktadır (Edward Klatt izniyle, Ek III) (22).

GBM ve diğer nöroepitelyal hücrelerin malign transformasyonu sıralı kazanılmış genetik değişikliklerin zemin hazırladığı çok basamaklı bir süreçtir (8). Tümör baskılayıcı protein (TP53) mutasyonları, kromozom 10 ve 17p üzerindeki heterozigosite kaybı (LOH) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) ve/veya epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) amplifikasyonlarının farklı kombinasyonları temelinde çok farklı genetik değişiklikleri olan glioblastoma alt tiplerinin varlığı glioblastomanın klinik yolaklarıyla korelasyon göstermiştir (23, 24).

Glioblastomalar histolojik ve sitolojik varyasyonlar gösterir (8). Histopatolojik incelemelerde, hücreden zengin stromada düzensiz hiperkromatik nükleus ve geniş sitoplazmalı neoplastik hücrelerin belirgin derecede pleomorfizm gösterdiği ve anaplazik indifferansiye özellikler taşıdıkları izlenir. Hücrelerin birçoğu küçük ve

bipolardır. Nükleolus belirgin değildir ve atipik mitozlar görülebilir (15). GBM’de gözlenen mikrovasküler proliferasyon ve multiple nekroz alanları tipik olup diğer astrositomlarda genellikle görülmez (Şekil 2). Tümörün iskemik alanlarında üretilen vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi vazojenik faktörler proliferasyona sebep olmaktadır. Endotelyal hücreler ile birlikte düz kas hücreleri, perisitler ve adventisyal elementler de bu proliferasyonda rol alırlar (15, 25-27). Nekroz glioblastomun ayırıcı bir özelliğidir. Koagülatif tipteki bu odaklar sadece neoplastik dokuyu değil, vasküler sistemi de sarabilir. Küçük büyütmede neoplastik hücrelerin belirgin ve klasik periferik dizilimi nekroz bölgelerini ana hatlarıyla belirler (Şekil 2). Palizatlanan hücreler arasında apoptotik yapılar bulunabilir (15).

Nekroz ve diğer doku hasarı ise MSS içine lökositlerin göçü kolaylaştırmak endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıyı bozulmalara yol açar. Beyin ödeminin amacı, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları bozularak lökositlerin beyin dokusu içine girişini kolaylaştırmaktır. Merkezi sinir sistemi lenf drenajından yoksun olmasına rağmen, Virchow-Robin aralıklarından BOS la birlikte servikal lenf nodlarına drene olur. (TGF- β) ve (VEGF), T cell hücre proliferasyonunu ve sitotoksik fonksiyonu inhibe eder. VEGF dentritik hücrelerin olgunlaşmasını engeller (28).

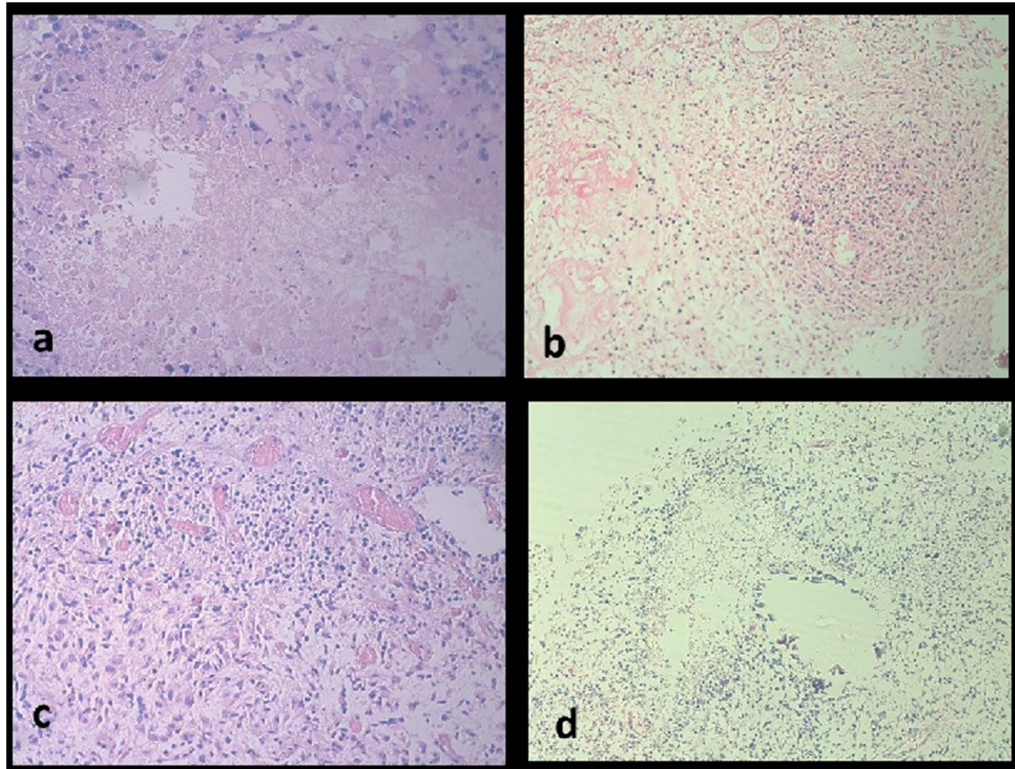
GBM, bazen büyük oval nükleuslu, düzenli sınırlı sitoplazmaları olan glandüler ve kurdele benzeri epitelyal odaklar içerebilen adenoid glioblastoma olarak ta adlandırılan şekilde ortaya çıkabilir (29). Gemistositik astrositlerce ve dev hücre varyantlarınca zengin olanlarda perivasküler lenfositler ve plazma hücreleri görülebilir (8, 30).

Glioblastomların sitolojik kompozisyonu tek düze küçük hücre neoplazmlarından dev hücreler içeren komponente kadar değişebilir. Düşük evreli astrositik neoplazmlar progresyonuyla oluşan tümörlerde, GBM ile birlikte iyi diferansiye ve anaplastik astrositom doku paternleri bir arada olabilir. Bu varyasyon sekonder glioblastomun ayırıcı özelliğidir. Kortekste, satellitosis, perivasküler birikim ve tümör hücrelerinin subpial toplanması gibi sekonder yapılar izlenebilir (15).

Küçük hücreler glioblastomda yaygın olarak görülmesine rağmen küçük, yuvarlak, hafif uzamış, orta derecede hiperkromatik nükleuslu, yüksek nükleer/sitoplazma oranı olan,

minimum atipiyeye sahip monomorfik hücre popülasyonu içerir (8, 10). Glial fibriller asidik protein (GFAP) immünreaktifliği sitoplazma miktarı ile orantılı olarak azdır (15).

Mikrovasküler proliferasyon, nekroz belirgindir. Bu tümör fenotipi EGFR amplifikasyon, p16^{NK4a} homozigot delesyonu, fosfataz ve tensin homolog (PTEN) mutasyonları ve LOH 10q gösterir. EGFR ve bunun değişik bir formu olan EGFRvIII ekspresyonu yaygındır (8, 10).



Şekil 2. Glioblastoma Multiforme'nin mikroskopik görünümü 9846-1

- a) Glial doku ile selüler tümöral alanın görüntüsü (nekroz, mikrovasküler end proliferasyon, genistiositik lezyon) (H-E, x100).
- b) Atipik, hiperkromatik nükleuslu, eozinofilik stoplazmik tümör hücreleri (H-E, x100).
- c) *200: HE ile tümöral yapıda vasküloendotelyal proliferasyon arkularının görülmesi.
- d) *40: tümöral alanın 100'lük HE ile büyütmesindeki palizadik nekroz alanlarının görülmesi.

Küçük, uniform hücreler anaplastik oligodendrogliomaya benzerlik gösterebilir; fakat, nükleusu anaplastik oligodendrogliomdaki gibi uniform şekilde yuvarlak olmaması, ependimomdakilere benzeyen ince perivasküler psödorozetler ve çevre dokulara infiltrasyon göstermesiyle ayırıcı tanıya gidilebilir (15). Küçük hücreli glioblastomlar yüksek proliferatif aktivite gösterirler (8).

Glioblastom oligodendroglioma benzeyen alanlar içerebilir. Bu alanlar çeşitli büyüklükte ve sıklıkta olabilir. Klasik glioblastomlardan daha iyi prognoza sahiptirler (31). DSÖ 2007 sınıflamasında bu tümörler için ‘oligodendrogliom komponentli glioblastom’ tanımının kullanılması önerilmiştir (8).

Dev hücreli glioblastom, tuhaf şekilli multinükleer dev hücrelerin baskın olması, bol miktarda stromal retikülün ağı ve yüksek frekanslı (TP53) mutasyonu ile karakterize glioblastomanın nadir görülen bir histolojik varyantıdır (32). Tüm beyin tümörlerinin %1’inden az bir kısmını oluştururken glioblastomaların %5’ini oluştururlar (31). Klinikte tanı aldıkları yaş ortalaması 41 olup yaş dağılımı da daha geniştir ve çocuklarda diğerlerine göre daha sık görülür (33). Erkek ve kadın cinsiyet eşit oranda etkilenir. TP53 (%75-90) ve PTEN (%33) mutasyonlarının frekans sıklığı, tipik EGFR amplifikasyon eksikliği ve homozigot p16 delesyonu mutasyonu vardır (33-35). Bu sonuçlar dev hücreli glioblastomun primer GBM’de olduğu gibi; daha öncesinde malign bir tümörün klinik ve radyolojik kanıtı olmaksızın ve aynı zamanda kısa süreli bir klinik öykü ile benzer bir pozisyon aldığını gösterir.

GBM, tümöre mezenkimal görünüm veren mikzoid zeminin yaygın görüldüğü epiteloïd görünümlü hücreler tarafından oluşturulabilir. (15).

Glioblastomlar % 90’ı primer, % 10’u ise sekonder olan iki gruptan oluşur. İleri yaşta kendine özgü ortaya çıkan lezyonlar “primer” olarak tanımlanmıştır. Bunlar glial öncü hücrelerden direkt gelişen ve ilk histopatolojik incelemede glioblastom tanısı konulan tümörlerdir.

Primer GBM daha çok yaşlı hastalarda biyolojik olarak daha agresif bir şekilde ortaya çıkar. Hızlı geliştikleri için ilk 3 ay içinde bulgu verirler. Mevcut düşük evreli tümör olmaksızın De novo gelişim gösterirler. PTEN mutasyonu, LOH 10p, TP3 mutasyonları, EGFR ve murine double minutes (MDM2) proteinin ekspresyonunda artış izlenir (8).

Sekonder GBM, DSÖ evre 2 veya 3 astrositomların malign dejenerasyonu ile daha genç yaş ve daha yüksek TP53 mutasyonlarıyla ortaya çıkar (35, 36). Düşük dereceli astrositomların glioblastoma dönüşmesi için ortalama 2-3 (1.9 - 5.1 yıl) yıl süre geçmesi gerekir (8). Bu tümörler kadınlarda daha yüksek insidansa sahiptir (15). Bunun yanı sıra

platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF)- büyüme faktörü reseptörü (GFR) ekspresyon artışı, LOH 10q, 17p, telomeraz ters transkriptaz (hTERT) gen ekspresyonu artışı ve artmış telomeraz aktivitesi izlenir. Proliferasyon indeksi düşük olan bu tümör uzun dönem sağ kalımla korelasyon göstermektedir (37).

Yüksek derecede invaziv tümör olduklarından çevre normal beyin dokusunda ödeme ve kompresyona neden olurlar. GBM 'nin neden olduğu semptom ve belirtilerin çoğu hızlı büyümekte olan tümöre, çevresinde yaptığı ödeme, obstrüksiyona ve artmış kafa içi basıncına bağlıdır. En yaygın belirtileri baş ağrısı, bulantı kusma, epileptik nöbetler, nöromotor fonksiyon kaybı ve mental değişikliklerdir. Tutulan tümör lokalizasyonuna bağlı fokal bulgular da oluşabilir (10, 11).

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler glial tümörlerin tanı, lokalizasyon ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır. Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) standart tanı yöntemleridir.

Glioblastom genellikle BT'de santrali hipodens, kenarları hipo/izodens, nadiren kanama ve kalsifikasyonlara işaret eden hiperdens alanlar içeren ve çevresinde geniş hipodens ödem alanı bulunan bir lezyon olarak görülür (38). Kan beyin bariyerinin bozulması sonucunda halka tarzında düzensiz kontrast tutan bölgeler, tümör dokusunu yansıtır. Bu tutulum, neovaskülarite varlığı ile ilişkilidir. Kanlanmanın zayıf olduğu veya nekroz bölgeleri, kitle içinde yer alan düşük dansiteli alanlardır. Tümör çevresindeki aynı görünüm ise ödemi gösterir. BT, tanı ve cerrahi rezeksiyon sonrası tedavilere temel oluşturacak rezidüel tümörün boyutunu belirlemek için de kullanılmaktadır (39).

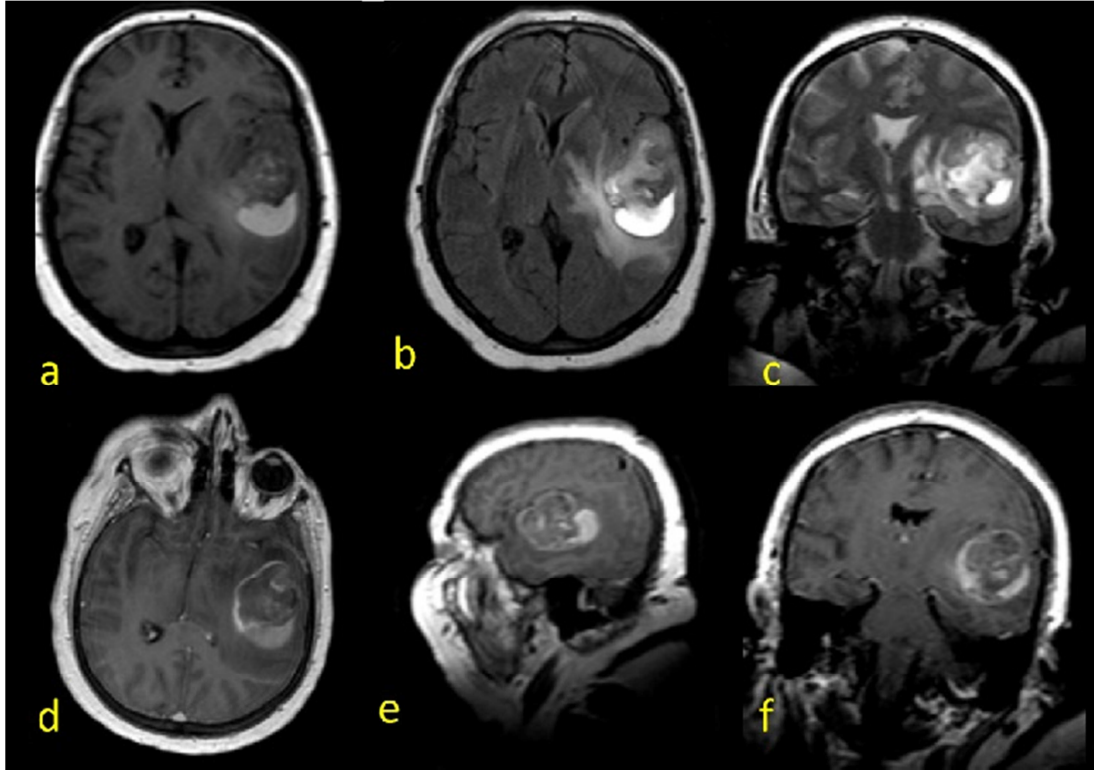
MRG yüksek rezolüsyonu, kemik artefaktının olmaması, her düzlemde görüntü verebilmesi nedeniyle beyin tümörlerinin tespiti, lokalize edilmesi ve ödem, hidrosefali veya hemorajinin değerlendirilmesinde beyin tomografisine göre daha üstündür (10, 11). MRG'de glioblastomalar heterojen kitleler şeklinde görünürler. Bu heterojen görünüm nekroz ve/veya kist oluşumuna bağlıdır. Peritümöral ödem ve kontrast tutulumunun bozulmuş kan beyin bariyeri nedeniyle olduğu düşünülmekle birlikte etiyolojik mekanizma, bu iki fenomen arasındaki kantitatif veya etiyolojik ilişkiler de bilinmemektedir. Gliomalarda kan beyin bariyerindeki defektin indirekt radyolojik kanıtı olan kontrastlanma miktarı ile peritümöral ödem arasında istatistiksel olarak

anlamalı direkt lineer ilişki bulunmuştur, fakat ödem ve kontrast tutulumundan sorumlu mekanizmaların farklı olduğu veya meninjiyomlardaki gibi ödemin komşu beyaz cevhere geçişini sınırlayan fiziksel bariyerlerin de bu durumu etkileyebileceği düşünülmektedir (40).

T1 ağırlıklı (T1A) görüntülerde genellikle santral yerleşimli hipointens alan mevcuttur. Bu hipointens alanı çevreleyen kalın, düzensiz duvar ve solid nodüller parankime göre izointens veya hafif hipointens sinyal paternine sahiptir. T2 ağırlıklı (T2A) incelemelerde değişik sinyalli heterojen hiperintens görünüm vardır. Tümörü çevreleyen çevresel ödem alanı T2A görüntülemeye belirgindir. İntravenöz gadolinyum sonrası yapılan incelemelerde opaklaşma her zaman saptanır. Bu boyanma genellikle demiyelinizan hastalıklarda ve sıvı sekrete eden kistik neoplazmlardaki gibi tümörün, nekroze santralini çevreleyen kalın düzensiz duvarında kortekse doğru açılan inkomplet, halkasal veya at nalı şeklinde olmaktadır (20, 41, 42) (Şekil 3). GBM vasküleritesi beyin damarlarına benzeyen neokapillerden glomerüloid kapillerlere kadar değişiklikler ve permeabilite bozukluklarıyla karakterizedir (43). MR spektroskopi, N-asetil aspartat'ta (NAA) azalma, kolin /kreatin (Cho/Cr) ve laktat/su oranlarında artma olmasıyla glioblastomun ayırıcı tanısında yardımcı olurken, perfüzyon ve difüzyon gibi diğer modaliteler de glioma evrelendirmesinde faydalı olabilirler.

Düşük evreli gliomlar genellikle sekonder fonksiyonel alanlara (komşu alanlara) yerleşirler (44). Gliomaların anatomik lokalizasyonları prognozu ve tedavi seçeneklerini etkiler (45).

Kesin tanı biyopsi veya eksize edilen materyalin histopatolojik incelenmesiyle konulur. Opere olamayan hastalarda görüntüleme tekniklerinin yardımıyla stereotaktik biyopsi yapılmalıdır (10).



Şekil 3. Sağ temporal lobda glioblastoma multiforme’li bir olgunun MR görüntülemesi.

Prognostik faktörleri araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (46-48). Hasta yaşı, performans durumu, tümör histolojisi en önemli prognostik faktörler olmakla birlikte tümör lokalizasyonu, tümör çapı, semptom süresi, semptom tipi, cerrahinin genişliği, postoperatif tümör volümü, adjuvant radyoterapi (RT) ve/veya kemoterapi (KT) eklenmesi diğer önemli prognostik faktörlerdir (47-50)

GBM’de belirlenen en çok tercih edilen ve uygulanan tedavi; mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında uygulanan adjuvant RT ve seçilmiş olgularda KT eklenmesi şeklindedir (11). Beyin tümörlerinde cerrahisinde hedef, nörolojik harabiyete neden olmadan tümörü tamamen çıkartarak kür sağlamaktır. İnfiltran özellik gösteren GBM’de cerrahi kür mümkün değilse de, amaç tümör kitlesinin küçülmesi ve dekompresyonun sağlanması olmalıdır (7). Yapılan cerrahinin genişliği, sağkalımı artıran ve daha sonra uygulanacak adjuvant tedavi sonuçlarını etkileyen önemli bir prognostik faktördür (7, 46, 48-51). Ancak cerrahi rezeksiyonun sağkalım üzerine etkisinin diğer prognostik faktörlerle de ilgili olabileceği unutulmamalıdır (47, 52).

GBM infiltratif yapısı nedeniyle, yapılan en geniş cerrahi rezeksiyonun ardından bile, mikroskobik düzeydeki kalıntı neoplastik hücrelerden normal beyin dokusu içinde tekrar çoğalabilmektedir. Kalıntı hücrelerin çoğalmasını engellemek veya subtotal rezeksiyonlardan sonra geride kalan makroskobik tümörü kaldırabilmek amacıyla tedaviye RT eklenmektedir. Postoperatif RT'nin; cerrahi sonrası oluşabilecek nüksleri engellemesi, nörolojik ve yaşam kalitesinin düzeltilmesine yönelik palyatif etkisi ve daha önemli olarak sağkalıma olan direkt etkisi yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (53-57).Yapılan klinik ve otopsi çalışmaları sonucunda rekürrenslerin % 80'inden fazlasının gross tümörün 2 cm uzağından geçen alan içerisinde geliştiği gösterilmiştir (21, 58-60).

Yüksek dereceli tümörlerde tedavi volümünün belirlenmesine yönelik literatür incelemesinde, radyoterapi için klinik hedef volümün, MRG kullanılacaksa T2A kesitlerde hiperintens alana göre; BT kullanılacaksa kontrast tutan bölgenin etrafındaki hipodens periferik bölgeye göre tanımlanmasının uygun olduğunu rapor etmişlerdir (61). Buna göre klinik hedef hacim yukarıda tanımlanan sınırlara 2-3 cm ilave ederek belirlenmektedir. 45-50 Gy'den sonra küçültülen alan ile ilave doz uygulanacak olan hastalarda, kontrast tutan primer tümöre 1 cm sınır verilerek yapılmasının uygun olduğu belirtilmiştir. Yüksek evreli beyin tümörlerinde tedavi sonrası izlemde en sık karşılaşılan problem lokal başarısızlıktır ve çoğu rekürrens yüksek doz alanı içinde gelişmektedir (62). GBM RT'sinde güncel yaklaşım; günde tek fraksiyon ile 6 haftada toplam 60 Gy'lik dozu radyolojik görüntülemeye kontrast tutan volüme eklenen 2-3 cm'lik bir alandan tümör yatağına verilmesi şeklindedir (11).

GBM tedavisinde postoperatif olarak uygulanmasıyla ilgili çeşitli çalışmalar bulunan bir diğer tedavi yöntemi kemoterapidir (63, 64). Yüksek evreli beyin tümörlerinde kemoradyoterapi'nin önemini değerlendiren 16 randomize çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde kemoradyoterapi ile tek başına radyoterapiye göre %10'luk medyan sağkalım artışı (9.4 aya karşı 12 ay) saptanmıştır (64). Yüksek evreli beyin tümörlerinde postoperatif RT'ye eklenen KT'nin azda olsa istatistiksel olarak sağkalım avantajı gösterdiği saptanmıştır (63). Kan beyin bariyerinden KT ajanlarının diffüzyonu yavaş bir süreç olduğundan, kan beyin bariyeri bozulmuş olsa bile, KT'de kullanılan ilaçların

çoğu SSS'nde yeterli doku konsantrasyonlarına ulaşamaması beyin tümörlerinin KT'sinde istenilen başarı düzeylerine ulaşmayı olumsuz ettilemektedir.

GBM'de çeşitli sitotoksik ajanlar ile sağlanan radyasyon etkisi artışı, bu ajanların RT ile birlikte eş zamanlı aralıksız kullanımı için gerekçe oluşturmuştur (65, 66). Böyle bir etki mekanizmasının doğal sonucu olarak yeni tedavi modaliteleri ve kemoterapötik ajanların geliştirilmesi çabasına girilmiştir. Radyoterapi ile eş zamanlı kullanımı için çeşitli sitotoksik ajanların etkinliği araştırılmaktadır.

2.2. Kanser Oluşumu

Kanser malign tümörlerin ortak ismidir. İnsan vücudunda bulunan 100'den çok farklı hücrenin her birinden farklı kanserler gelişebilir. Malign tümörler için köken aldıkları doku hücrelerine göre genel bir sınıflama yapıldığında epitel hücrelerinden karsinom, bağ dokusu sarkom, lenfoid doku hücrelerinden lenfoma ve hematopoietik hücrelerden lösemi olmak üzere dört ana gruba ayrılır (2).

Günlük yaşamda birçok karsinogene maruz kalınmasına rağmen, deoksiribonükleik asit (DNA) tamir mekanizmaları ile DNA hasarları onarılması veya apoptozla hasarlı olan hücreler ortadan kaldırılması nedeniyle kanser seyrek görülen bir hastalıktır. Vücutta sürekli şekilde kanser hücreleri oluşmakta, fakat bunlar bağışıklık sistemi tarafından ortadan kaldırılmaktadır. Bağışıklık sisteminin yetersiz kalması kansere zemin hazırlar ve/veya katkıda bulunur (2).

Kanser multifaktöryel olup, bakterilerden virüslere, radyasyondan kalıtıma, çevresel faktörlerden beslenme alışkanlığına ve kimyasallara kadar birçok faktör kanser oluşumunda suçlanmaktadır (67, 68) (Tablo 1). Kanser sıklığı yaş, ırk, coğrafi özellikler ve genetik zeminle değişir (69). Coğrafi değişiklik en sık çevresel uyaranlara bağlıdır. Sporadik kanserlere göre genç yaşlarda ve daha az görülen ailesel kanserler genellikle gen germ çizgi mutasyonu ile aktarılırken sporadik olanların temelinde DNA onarım defektlerinin aktarılması yatar.

Uzun ve karmaşık bir süreç olan karsinogenezin kısaca üç aşamada özetleyebiliriz:

1. Başlangıç: Hücrede tek başına tümör oluşumu için yeterli olmayan kalıcı (irreversibl) bir mutasyon oluşması (2, 69)
2. Gelişme/artma: Mutasyona uğrayan hücrelerin farklı birçok nedenlerle klonal çoğalmasdır. Hücre klonal büyümesinden kaynaklanan tümörler hücre büyümesini kontrol eden protoonkogen, tümör baskılayıcı gen, apoptoz ve DNA onarımını kontrol eden gen sınıflarındaki mutasyonlarla oluşur (69). Bu aşamadaki değişimler erken dönemlerde geri dönüşümlü olabilir (2).
3. İlerleme: Hücrede kanser oluşumuna neden olacak çok sayıda yeni mutasyonların birikmesi tümör gelişimi ile sonuçlanır. Mutasyon birikimi ve malignite artımı tümör ilerlemesi olarak değerlendirilir ve bu evrede geriye dönüş yoktur (69).

2.3. Kanserın Moleküler Temelleri

Karsinogenezin temelinde ölümcül olmayan genetik hasar yatar (69). Hücre döngüsü, apoptosis ve diferansiyasyonun bu hasarlar neticesinde olumsuz yönde etkilenmesi neoplazi gelişimini tetikler. Bir yolda oluşan aksamalar, bir diğesinde ağır tablolara neden olabilir (70). Hücre döngüsü; farklı hücre tiplerinde zaman aralıkları değişen dört evrede gerçekleşmektedir:

1. S evresi (Sentez): DNA replikasyonu, kromozom çiftlenmesi, RNA ve protein sentezi gerçekleşir.
2. G-1 evresi: İlk bölünmede oluşan eş hücrelerin tekrar hücre bölünmesine girmeden S evresine hazırlandığı evredir. DNA replikasyonu olmaz.
3. G-2 evresi (G=Gap): DNA replikasyonu olmaz, RNA ve protein sentezi devam eder.
4. M evresi (Mitoz): Mitoz ve sitokinez gerçekleşir.

Bölünmeyen hücreler G_1 fazında kalır veya döngüden çıkarak sessiz faz olarak bilinen G_0 fazına geçer. G_0 fazında hücreler metabolik olarak aktiftirler; fakat çoğalma ve büyüme faaliyetleri durmuştur. Hücre proliferasyonunu uyaran faktörler $G_0 \rightarrow G_1$ dönüşümünü sağlar. $G_1 \rightarrow S$ dönüşümü ile başlayan hücre döngüsü, çeşitli kontrol

mekanizmaları ile birlikte ilerler. Hücre döngüsünün değişik fazları "siklinler" olarak adlandırılan ve kinazlara bağlanarak etki gösteren proteinler "siklin bağımlı kinazlar (CDK)" tarafından yürütülmektedir (71). G-1 evresinin orta ve son dönemlerinde Siklin D-CDK 4 ile Siklin D-CDK 6, geç dönemlerinde Siklin E-CDK 2 ve S evresinde Siklin A-CDK 2 ile işlev görmektedir. Büyümeyi uyaran sinyal, hücrede D siklin ailesinin düzeyini artırmakta ve uygun CDK aktive olmaktadır. Hücre döngüsünde görevli siklinler ve siklin bağımlı kinazlar protoonkogen, CDK inhibitörleri ise tümör baskılayıcı gen gibi işlev görmektedir (2). D siklin salınımının kontrolünün bozulduğu bir mutasyon, hücreyi S fazına sokmakta ve neoplastik transformasyon gelişmektedir (72).

Fizyolojik koşullarda hücre çoğalması sırasında; hücre membranındaki spesifik reseptörüne bağlanan büyüme faktörü, hücre membranının sitoplazmik kısmındaki Ras gibi uyarı ileten ve tirozin kinaz aktivitesi olan G proteinlerini aktifleştirir. Sitoplazmadaki ikincil sinyal iletilici serin/treonin protein kinazlar ile bu sinyali çekirdeğe taşır. Çekirdekte bu sinyalleri alan nükleer düzenleyici veya transkripsiyon faktörlerinin de (aktive edici protein-1 (AP-1), aktive olmuş B hücrelerinin kappa hafif zincir yapımını arttıran nükleer faktör (NF- κ B), MYC onkogeni) aktifleşerek, hücreyi mitozla sonuçlanan döngüye götürür.

Neoplastik transformasyonun gelişmesinde kazanılan malign özellikler değerlendirildiğinde genetik hasarlanmanın hücre düzeyinde getirdiği sonuçlar yedi aşamada özetlenebilir (73):

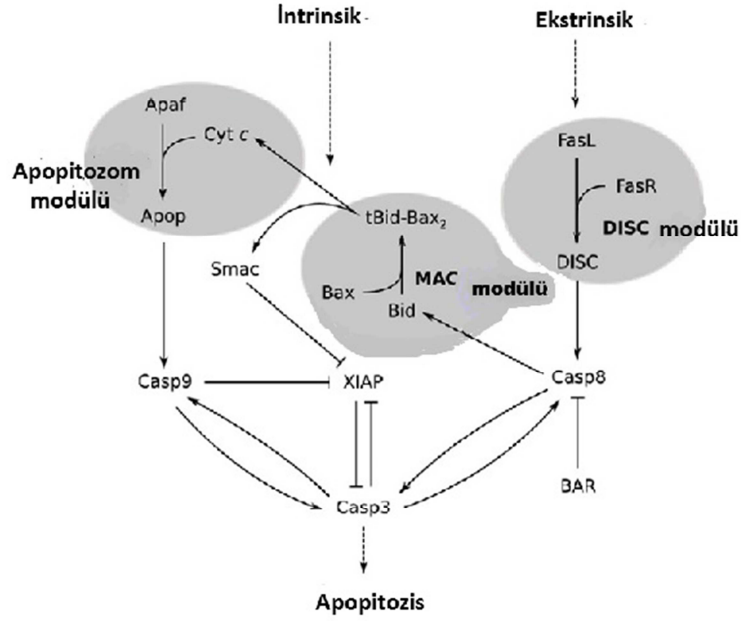
1. Büyüme Sinyalinde Kendine Yeterlilik: Onkogenler, protoonkogenler ve siklinler ile siklin bağımlı kinaz genleri üzerinde etkili olmaktadır. Bu genlerdeki mutasyonlar neticesinde herhangi bir uyarandan bağımsız büyüme faktörü sentezi ve reseptör yapımı hücre proliferasyonunun otokrin halkasını oluşturur. Epidermal büyüme faktörü (EGF), human epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2/NEU; meme-akciğer), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF, özellikle gliomalar), RAS (hücreyi sürekli proliferasyona yönelten ve guanozin trifosfaz aktivitesi p21 isimli bir protein kodlayan proto-onkogen), artmış tirozin kinaz aktivitesine ve anormal hücre lokalizasyonuna sahip bir ABL1 proteininin (p210 füzyon proteini) üretilmesine yol açan füzyon proteini

(BCR-ABL) tirozin kinaz birleşmesi (lösemi)ve MYC translokasyonu (lenfoma) mutasyonlarıyla örneklendirilebilir.

2. Büyüme İhhibe Eden Sinyallara Duyarsızlık: Tümör baskılayıcı genlerde oluşan mutasyonlar TP53- RB geninde heterozigotluğun kaybı; transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) ve WNT/ β -katenin yolağı, APC yolağı ile ilişkili mutasyonlar

3. Apoptozdan Kaçma Özelliği Kazandıran Mutasyonlar: Programlanmış hücre ölümü olarak da bilinen apoptoz, hücrelerde FAS reseptörü (CD95: Ölüm reseptörü) aracılığıyla gerçekleşen ekstrensek yol ve DNA hasarı sonrası gelişen intrinsek yol olmak üzere başlıca iki yolla uyarılır (74). Azalan FAS düzeyi (ekstrensek), aşırı B hücreli lenfoma transmembran antiapoptotik protein geni (BCL-2) ve B hücreli lenfoma transmembran ekstra büyük antiapoptotik protein geni (BCL-XL) ekspresyonu (intrinsek) ve kaspaz 3'ün kaspaz 8 tarafından aktifleştirilmesini önleyen FLIP (FLICE-Like Inhibitory Protein) proteini yüksek düzeyde (ortak yolak) apoptozdan kaçışı sağlayan başlıca faktörlerdir.

4. Hücrelerin Sınırsız Çoğalmalarına Neden Olan Mutasyonlar: Yaşlanma, hücrelerin bölünme yeteneklerini kaybetmelerinin bir neticesidir. Somatik hücrelerde telomeraz enziminin bulunmaması, kromozom uçlarındaki telomerlerin her bölünme ile giderek kısalmasına yol açar (72). Telomeraz germ hücrelerinde ve daha az olarak da kök hücrelerinde bulunur ve bu hücrelerde her bölünmede kısalan telomerleri tamir eder. Kanserin %85-95'inde çeşitli mekanizmalarla telomeraz enzimleri aktifleşmekte ve böylece kanser hücreleri yaşlanmaktan ve bölünme yeteneklerini kaybetmekten kurtulmaktadır.



Şekil 4. Apoptoziste kaspaz-3 yolağının intrinsek ve ekstrinsek uyarılmasının şematik gösterimi.

5. Anjiyogenezin Devamlılığı: Anjiyogenez fizyopatolojisinde tetik nokta olan görelî oksijen kaybına sekonder hipoksi ile etkilenen faktör-1 α (HIF-1 α) ile vasküler endotelial büyüme faktörü gibi anjiyogenik sitokinlerin yapımının uyarılmasıdır (75). Von Hippel Lindau (VHL) protein normal şartlarda bir tümör süpresör gibi HIF-1 α 'yı bağlar ve yıkar. Bu proteinin germ çizgi mutasyonu VHL sendromu'na neden olur. P53 mutasyonu ise anjiyogenez inhibitörü olan trombospondin-1 sentezinin uyarılmasında defekte neden olur. RAS ve MYC mutasyonları ikili bir etkiyle; VEGF yapımını artırır ve yeni endotelin salınımına katkı sağladığı insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), PDGF ve granülosit/makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) tümör büyümesine neden olur (73). Anjiyogenez tümör büyümesine ek olarak malignitenin önemli bir diğer özelliği olan metastaz için de önem taşır (76).

6. İnvazyon ve Metastaz Yeteneği: İnvazyonu dört aşamada özetleyebiliriz. 1) Hücre-hücre ilişkisinin zayıflaması [metastatik onkogenler olan SNAIL ve/veya TWIST'in E-cadherin inaktivasyonu, vimentin ve düz kas aktin artışı sonucu epitelyal-mezenkimal değişimin (EMT) başlatılması]. 2) Ekstraselüler matriks parçalanması [tümör ve stroma hücrelerinden salınan matriks metalloproteinaz (MMPs) ve katepsin gibi proteolitik

enzimler]. 3) Yeni ekstraselüler matrikse tutunma (ekstraselüler matriks glikoproteinlerinin parçlanması ile kemotaktik ve anjiojenik ürünlerin ortaya çıkmasıyla). 4) Tümör hücrelerinin göç etmesi (ilk karşılaşılan akciğer ve karaciğerdeki kapiller yatağa yerleşmesi).

7. DNA onarım defektinden kaynaklanan genomik stabilite kaybı: Hücrelerin DNA hasarlarını; "yanlış dizilimli, kötü DNA onarımı", "nükleotid eksizyon onarımı" ve "rekombinasyon uyarımı" gibi çeşitli mekanizmalarla onarma yeteneklerinin mutajenik etkilerle (kimyasal, radyasyon, UV ışınlar vb) bozulması kanserlere yol açar. Kalıtsal polipli olmayan kolon kanseri (HNPCC) hastalarında, "mismatch repair" onarım bozukluğu sonucunda, Kseroderma pigmentosum'da nükleotid eksizyon onarımı bozukluğu sonucunda deri kanserleri ve homolog rekombinasyonel onarımla görevli meme kanser geni 1 ve 2 (breast cancer gene 1; BRCA1 ve BRCA2) genlerinde mutasyon ailesel meme kanserleri gelişmesi bu anormal mekanizmaların kansere neden olmaları konusunda tipik örneklerdir.

2.4. Virüsler ve Kanser

2.4.1. Virüslerin tümörigenez üzerine etkisi

DNA ve RNA virüslerinin kanser üzerine çok karmaşık etkileri virüs-hücre/virüs-konakçı (host) etkileşiminin basamaklarında olan anormal durumların yapılan güncel çalışmalarla belirlenmesi ve bunlara zemin hazırlayıcı diğer faktörlerin birlikte değerlendirilmesiyle kısmen daha anlaşılabilir hale gelmiştir (77). Kişinin bağışıklık yanıtı, virüs-konakçı etkileşimi ve virüslerin hücre ve doku tropizmi arasındaki yanıtın bozulmasının çok basamaklı karsinogenez mekanizmalarıyla güçlü bir ilişki içinde olduğu bildirilmiştir (2, 3).

Çoğu herpes virüslerde hücreden hücreye direkt yayılım olduğu için antikor yanıtı yetersiz kalmaktadır. Herpes virüsler bozulmuş hücresel bağışıklık ile daha ağır tablolara yol açabilirler. Bu iki faktör latent ve persistan enfeksiyonlarda zemin hazırlar. Ayrıca herpes virüsler hücresel immün yanıt mekanizmalarını baskılayan pek çok gen kodlar (78). Bunlara örnek olarak MHC1 moleküllerinin işlevlerini yerine getirmesinde gerekli olan TAP proteinini inhibe eden genleri ve ayrıca MHC1 yüzey

moleküllerinin endositozunu arttıran genleri örnek verebiliriz. Tümör hücrelerinin buna benzer immün mekanizmalarını kullandıkları bilinmektedir.

DNA ve RNA virüslerinin farklı tür ve cinsteki canlılar üzerindeki onkogenik etkileri kanıtlanmıştır (69). Bu bulgular insanlardaki kanserlerin etiolojisinde de virüslerin rol oynayabileceği düşüncesini doğurmuş ve virologlar ile kanser araştırmacılarının birlikte çalışmalarıyla "viral onkoloji" denilen yeni bir çalışma alanı doğmuştur (2). Virüslerin insan kanserleriyle ilişkisi uzun süre kuşkuyla karşılanmasına rağmen insanlarda kanser nedenleri arasında virüsler yaklaşık %15 gibi önemli bir paya sahip olduğu kanıtlanmıştır (2). Moleküler biyoloji alanındaki gelişmelerle, revers transkriptaz enziminin, haberci RNA (mRNA) kırılmasının (splicing), onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin bulunması virüslerle ilişkili kanserlerin önlenebileceğinin anlaşılmasına ve hala netlik kazanmamış olan neoplazi oluşumundaki mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik çalışmalara temel oluşturmaktadır.

Virüsler, bir memeli hücresine oranla çok daha az sayıda gen içerir ve bulundukları hücre kültüründe transformasyon veya hayvanlarda tümör oluşturdıklarında tümör oluşturan bir genin virüste saptanması memeli hücresine göre çok daha kolaydır. Retrovirüslerle yapılan çalışmalar hücrelerde transformasyona ve deney hayvanlarında tümör oluşumuna neden olan "onkogen" adı verilen viral genlerin bulunmasına neden olmuştur. Retrovirüslerdeki bu onkogenlerin benzerlerinin aslında birçok canlının genomunda da bulunduğu anlaşılmış ve bunlar "protoonkogenler" olarak adlandırılmıştır. Protoonkogenler hücrelerin uyarılmasında, hücre içi sinyal oluşumunda ve iletilmesinde önemli görevleri vardır ve mutasyonla onkogen haline dönüşebilirler. Retrovirüslerle ilişkili kanserlerin araştırılması, hem hücrelerde sinyal oluşumu ve iletiminin, hem de bunun kanser oluşumu ile ilişkisinin anlaşılmasına yol açmış, bu olaylarla bağlantılı birçok genin ve proteinin bulunmasını sağlamıştır. Bu bulgu viral kanserlerin olduğu kadar, viral olmayan kanserlerin moleküler temellerinin anlaşılmasına da çok önemli katkıda bulunmuştur.

Protoonkogenlerin aktivasyonları karyotip değişikliklerine yol açan, kromozomal transpozisyon (translokasyon insersiyonal mutagenез), gen amplifikasyonu, gen kayıpları ve nokta mutasyonu sonucunda gerçekleşir (69, 72).

1) Kromozomal Translokasyon: En sık görülen mutasyon tipidir. Daha çok hematolojik malignansilerde ön plana çıkar. Normal düzenleyici elementleri alıp uygunsuz kontrol altına sokan aşırı proto-onkogen yapımını aktive eden spesifik translokasyonlar ve iki ilişkisiz geni yeni yolda DNA sırası olarak birleştiren füzyon genleri ile büyümeyi uyarıcı şimerik proteinlerin ekspresyonu olmak üzere iki yolak bildirilmiştir. Lösemi Ph kromozom 22q9p, BCR-ABL, Burkitt lenfoma kromozom 8q14p MYC, Folliküler B-hücreli lenfoma kromozom 14q18p BCL2 füzyon proteinleriyle örneklendirilebilir.

İnsersiyonal Mutagenез: Eğer, çok kuvvetli transkripsiyonal promotor/güçlendirici (enhanser) sekanslara sahip olan (sellüler protoonkogen) retroviral pro virüs, hücre genomunda bulunan protoonkogenlerden birinin 5'-terminusuna çok yakın veya bitişik bir lokalizasyon gösterirse, protoonkogenler, çok kuvvetli promotor sekanslarının uzun dönemli tekrarlama (long terminal repeat; LTR) etkisi ve kontrolü altına girerek aşırı aktive ve eksprese olurlar. Onkogen haline dönüşürler ve hücrelerin aşırı ve kontrolsüz üremelerine yol açan faktörlerin sentezlenmelerini artırırlar.

Promotor İnsersiyonu: pro-viral DNA'nın promotoru, c-myc geninin 5'-ucuna bitişik olarak integre olursa ve bu geni transkripsiyon yönünde kolayca ve çok sayıda myc mRNA'nın sentezine yol açar. Bu myc mRNA'lar, sitoplazmaya geçerek burada translasyona tabi tutularak çok sayıda onkoprotein (üreme proteini) sentezlenir.

Enhanser insersiyon: pro viral DNA'nın, C-MYC geninin 3'-terminusuna integre olması transkripsiyonun ters yönünde, yukarı doğru görev yaparak C-MYC protoonkogenini aktive edebilir ve transkripsiyonunu sağlayabilir

2) Delesyon: İkinci sıklıkta görülen yapısal anomalilerdir. Daha çok solid tümörlerde görülür. Tümör baskılayıcı gen kayıplarının sebep olduğu (13q band 14) retinoblastom; (17p, 5q, 18q) kolorektal kanserler, (3p) küçük hücreli akciğer karsinomu ile örneklendirilebilir.

3) Gen Amplifikasyonu: Hücre içindeki bir genin yüzlerce sayıda kopyalanmasıyla sonuçlanan iki farklı karyotipi olan yapısal bozukluktur. Tek kromozomda birbirine bitişik tekrarların homojen boyanması şeklinde ve çok küçük çiftler şeklinde kromatin parçacıkları şeklinde görülebilir. Meme kanserlerinde HER-2/NEU, Nöroblastoma'da

N-MYC ve diğ er kanserlerde C-RAS, C-MYC onkogenlerinin amplifikasyonları ile  rnelklendirilebilir.

4) Nokta Mutasyonu: Bir bazın girmesi veya bir bazın çıkması sonu oluşan mutasyonla normal insan hücrelerindeki c-ras protoonkogeninin DNA sekansları ile insan mesane kanser hücrelerinin c-ras onkogeninin DNA baz sırası analizleri karşılaştırıldıklarında aralarında bir bazlık farkın bulunduğu saptanmıştır (p 21'in 12. pozisyonunda değişiklik). Bu durum, hücrede guanozin trifosfataz (GTPaz) aktivitesini azaltırken adenilat siklazının da kronik stimulasyonuna neden olmaktadır. Böylece, hücrelerde metabolik aktivitede fazla artmalar ortaya çıkmaktadır.

Normal koşullar altında, protoonkogenler başlıca dört önemli proteinin sentezini yöneten kodlara sahip bulunmaktadırlar (3, 69).

1) Büyüme Faktörleri: Bütün normal hücrelerin çoğalmasında önemli olan bu proteinlerin kanser hücrelerinde etkili bir şekilde aşırı sentezlenmeleri söz konusudur. RAS gibi onkogen ürünleri büyüme faktör salınımını aşırı şekilde uyarırlar. GBM'de platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve reseptörü (PDGFR), sarkomlarda transforme edici büyüme faktörü-  (TGF- ) ve reseptörü salınması ile  rnelklendirilebilir.

2) Büyüme faktör reseptörleri: Hücreler tarafından sentezlenen, membranda bulunan reseptörler, yapısal onkogenik mutasyonlarla büyüme faktörü olmadan da hücreye devamlı mitojenik uyarı verirler. EGF reseptörü (ERBB1) akciğer yassı hücreli karsinomu, GBM ve baş-boyun epitelyal tümörlerinde aşırı salınır. HER2/NEU meme, akciğer, over ve tükrük bezi adenokarsinomlarında artış gösterir. Viral erbB (v-erbB) genleri, onkogeninin ekstrasellüler ligand bağlanma bölgesi olmayan epidermal çoğalma faktörü reseptör geni olduğu bildirilmiştir. İntrasellüler reseptörler arasında kabul edilen bu tür moleküllerden v-erbA gen ürünleri bir tirozin reseptörü olup, bunun aktive olmuş formu diferensiyasyon  nleme yeteneğine sahiptir. Modifiye olmuş reseptör ErbA, endojenik tiroid hormon reseptörü ile yarışarak kontrolsüz bir çoğalmaya neden olur.

3) Sinyal ileten proteinler (intrase  ler transdüserler): Bu moleküller, reseptörlerden aldıkları çoğalma sinyallerini hücre çekirdeğine veya hücresel hedef bölgelere iletmede

önemli rol alan spesifik proteinlerdir. Transdüserler hücre tarafından sentezlenerek sitozol içinde depolanırlar ve gerektiği zaman ve yerde görev yaparlar. Bunları, kodlayan genler arasında en iyi tanımlanan RAS ve ABL protoonkogenleri bulunmaktadır. RAS molekülleri uyarıldığında guanosin difosfat (GDP) ile bileşik oluştururlar ve guanosin trifosfat (GTP) sentezine ve aktif RAS (RAF) oluşumuna yol açarlar. Fosforilize olmuş bu proteinler, ikincil mesenger görevi yaparak sinyallerin kromozoma transferini sağlarlar. Bu grupta bulunan onkogenlerin ekserisi tirozin kinaz proteinin kodlarına sahiptirler. Onkogen kinazlar hedef proteinlerini hem tanımada ve hem de fosforile etmede önemli fonksiyonlara sahiptirler. RAF, mitojenle aktive protein (MAP) kinaz mitojenik zincir gibi proliferasyon düzenleyicilerini uyararak çekirdeğe hücre proliferasyonu için sinyal gönderir. RAS geninde sıklıkla nokta mutasyonları görülür. Reseptöre bağlı olmayan fakat sinyal iletim görevleri olan tirozin kinazlar yolağından etki gösteren ABL protoonkogeni kırılmalarda kümelenme bölgesine (breakpoint cluster region; BCR) yerleşerek BCR-ABL hibrid füzyon proteinlerini yaparlar. BCR-ABL, RAS-RAF dahil bir çok tirozin kinaz yolağını etkileyen aktiviteye sahiptir. Normalde P53 gen rolünün analogu olan ABL proteini çekirdekte bulunur ve hücreyi apoptoza yönlendirir. BCR-ABL sitoplazmadaki tirozin kinaz etkisiyle büyümeye otonomi kazandırırken aynı zamanda ABL fonksiyonlarının bozulması nedeniyle apoptoz inhibisyonu da yaparak iki yöllü düzenleyici fonksiyon bozukluğuna neden olur.

4) Nükleer transkripsiyon faktörleri: Bütün onkogenler, bir veya birkaç mekanizma ile (direkt veya indirekt yollarla) hücre nükleusunda bazı değişiklikler oluştururlar. Genoma (kromozomlara) ulaştırılan transmembran sinyaller, DNA'nın aşırı uyarılmasına ve aşırı ekspresyonuna yol açarlar. Bu grupta bulunan onkogenler ise, direkt olarak ya transkripsiyona etkilerler veya DNA'ya bağlanırlar. v-JUN onkogeni, AP-1'in çok yakın homologudur. AP-1, bir transkripsiyon faktörü geni olup diğer bir nükleer onkoprotein olan FOS'a kuvvetlice bağlanır. JUN onkogeni, transkripsiyonal regülatör fonksiyonu nedeniyle tümör oluşumunu indükleyebilir. Fosfoprotein kodlayan genler arasında yer alan MYC, MYB ve FOS genleri, diğer genleri transaktif edebilir ve bunun sonunda DNA'yı stimüle ederek, direkt veya indirekt olarak, replikasyonu başlatabilir. Oluşan yapısal veya düzenleyici değişiklikler tümör gelişimini artırır.

DNA tümör virüslerde transforman proteinleri kodlayan genler (onkogenler), virüsün yapısını oluşturan genler arasında yer alır ve viral replikasyonda da önemli fonksiyonları bulunmaktadır. Bu onkogenlerin, normal hücrelerde sellüler homologları (C-ONC) yoktur (3). RNA tümör virüsleri protoonkogenleriyle, kendi genomlarında, replikasyonları ile ilişkisi olmayan ve yapısal olmayan onkogenleri (V-ONC) üretirler.

DNA virüs onkogenlerinin kodladığı faktörler, erken gen proteinlerini ve viral DNA replikasyonunu aktive ederler. Nukleusa integre olan viral DNA, erken gen proteinleriyle hücrelerde genlerin ekspresyonlarını ve hücrelerin normal büyüme düzenlerini bozarlar. Malign transformasyonlar diğer sellüler faktörler veya onkogen ürünleri ile işbirliği içinde yürütülen çok basamaklı bir süreçte gelişirler. Oluşan onkoproteinler, plasma membranında, sitoplazmada ve nukleusta lokalize olan hücre proteinleri ile kompleksler oluştururlar. PV orta T-antijeni (Py-MT), C-SRC proteini ile interaksiyona girerek, bu proteinin protein kinaz aktivitesini artırması bu etkileşime örnek gösterilebilir.

DNA tümör virüsleri hücrelerde litik (prodüktif) ve latent olmak üzere iki tip infeksiyon oluştururlar. Latent infeksiyonlarda, virüs hücre içindeki replikasyonunu tamamlayamaz ve virüsün bir kısmı veya tümü hücre çekirdeğine entegre olur. Viral erken gen sekansları eksprese olabilir.

DNA tümör virüsleri direkt onkogenler yerine kodladığı bazı proteinlerin, hücre döngüsü ve yaşamı üzerine etki ederek kansere neden olduğunun anlaşılmasından sonra devam eden araştırmalar hücre döngüsünün ve kanserin moleküler düzeyde anlaşılmasına yol açmıştır. Hücre döngüsü ve kanser ile ilgili birçok genin ve proteinin bulunması kanserin kontrol ve tedavisi açısından büyük bir umut kapısı oluşturmaktadır. Nitekim geçen yüzyılın başında, etkeni bir herpes virüs olan tavuk adenokanseri (Marek hastalığı) attenüe bir virüs aşısı ile tamamen önlenebilmiştir. Böylece Marek hastalığı aşısı hayvanlarda uygulanmakla birlikte, bilinen ilk kanser aşısıdır. Hepatit B aşısı ise insanda hepatit infeksiyonu ile birlikte, bunun önemli bir komplikasyonu olan hepatoselüler kanseri (HCC) de önleyen bir aşıdır. Genital kanserlerin en başta gelen etkeni olan insan papillomavirüslerine (HPV) etkili aşılar da kullanılmaktadır.

2.4.1.1. İnsanlarda Kansere Oluşturan RNA Virüsleri

İnsanlarda doğal infeksiyon sonucu kansere neden olduğu bilinen tek retrovirüs erişkin T hücreli lenfoma virüsüdür (HTLV-1). HTLV-1 bilinen bir onkogen kodlamadan, yapısal bir gen ürünü olan Tax proteini aracılığıyla Erişkin T hücre lösemisine sebep olmaktadır. Lösemi gelişme riski, HTLV-1 infeksiyonundan 20-30 yıl sonra %2-5 olarak bildirilmiştir. Erişkin T hücre lösemisinde, viral dizilerin hücrelerde aynı yere integre oldukları saptanmıştır. Bu durum lösemik hücrelerin, virüsle infekte olmuş tek bir hücreden (monoklonal) geliştiğini göstermektedir.

HTLV-1 ve HTLV-2, maymun lösemi virüsü (STLV-1) ve sığır lösemi virüsü (BLV) ile birlikte (trans-regulating) retrovirüsler olarak bilinirler. Bu virüslerin genomlarının 3' ucundaki pX bölgesi, *tax* ve *rex* gibi kendi adıyla bilinen proteinlerin üretiminden sorumlu genleri kodlar. Tax proteini virüsün onkojenik etkisinden sorumludur. Rex proteini ise mRNA'nın nükleustan sitoplazmaya taşınmasını sağlar. Tax proteini T-hücre proliferasyonunu düzenleyen otokrin sistemi harekete geçiren değişik sitokin gen ve reseptörlerini (interlökin (IL); IL2-IL2R; IL15-IL15R) uyararak insan CD4+ T hücrelerini ölümsüzleştirir ve transgenik farelerde tümör oluşturur. Bu etkiyi hücrel transkripsiyon faktörlerini aktifleştirerek oluşturduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Rb proteinini inaktive eden CDK4'ün sürekli aktif kalmasını sağlayarak (CDK4 inhibitörünü bağlayarak) hücre döngüsünü G₁'den S fazına yönlendirdiğine, P53 proteininin fonksiyonlarını bozarak, hem apoptozu hem de DNA onarım mekanizmalarını inhibe ettiğine, C-FOS, C-EGR ve C-JUN gibi proto-onkogenleri aktive ettiğine ve mitoz regülasyonunu bozarak, mikronükleus oluşumuna, hücre bölünmesinde yetersizliklere ve kromozom instabilitesine de neden olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır.

Hepatit C Virüsü ve Hepatoselüler Kansere

Flavivirüsler ailesinden hepatit C virüsü (HCV) RNA virüsüdür ve HCC'e yol açabilir. HCV'nün onkojenik özellikleri iyi bilinmemektedir. HCV infeksiyonlarının yaklaşık %70'i kronikleşir. Epidemiyolojik çalışmalar HCV pozitifliğinin kanser gelişmesini 11.5 kat artırdığını göstermektedir (2). HCV konak genomuna integre olmadan RNA bağımlı RNA polimeraz ile çoğalır. RNA polimeraz DNA polimeraz gibi sentez

sırasında hata onarımı (proofreading) yapamadığından, virüs sentezi sırasında yanlış baz eşleşmeleri sık oluşur. Virüs stabil değildir ve çok sayıda tip ve alt tipleri bulunur. Bu durum virüsün konak immün sisteminden kaçarak, kronik infeksiyon yapmasına ve virüse karşı etkin bir aşı geliştirilememesine neden olmaktadır. HCV'nin direkt olarak HCC oluşturduğuna dair yeterli kanıt yoktur, bu virüsün de hepatit B virüs (HBV) gibi indirekt olarak yani persistan infeksiyon ve kronik inflamasyonla kansere yol açtığını düşündürmektedir. Aflatoksinlere maruz kalma da, HCC gelişimine katkıda bulunan önemli bir risk faktörüdür.

2.4.1.2. İnsanlarda Kanser Yapan DNA Virüsleri

Herpesvirüslerden, EBV ile human herpes virüs-8 (HHV-8; Kaposi sarkomu herpesvirüsü: KSHV), hepadnavirüslerden HBV, papillomavirüslerden, insan papillomavirüsünün çeşitli tiplerinin spesifik kanserlerle ilişkisi kanıtlanmıştır. Bazı papovavirüslerin (JCV, BKV, polyomavirüs, SV-40) insanlardaki kanserlerle ilişkisi ise tartışmalıdır.

HBV persistan infeksiyon yapabilen hepatotropik bir virüstür. HBV-DNA'sı kronik infeksiyonlarda ve hepatoselüler kanserlerde hücrenin genomuna integre halde bulunur. Integrasyon belirli bir bölgeye özgü olmayıp genomun değişik yerlerinde olabilmektedir. Bununla birlikte, bir tümörün tüm hücrelerinde integrasyon aynı bölgededir. Bu da integrasyonun tümörün klonal gelişiminden önce oluştuğunu göstermektedir. Integrasyon sonucunda, virüs genomunda çeşitli delesyon, inversiyon ve nokta mutasyonları oluşması nedeniyle, viral genler nadiren çalışır durumdadır. Bu nedenle viral gen ekspresyonunun tümör gelişimi için şart olmadığı düşünülmektedir. HBV'nin transforme edici bir protein kodladığına dair çok güçlü kanıtlar da yoktur. HBV infeksiyonu sonucu hepatoselüler kanserin, virüs DNA'sının hepatosit DNA'sına integrasyona bağlı olarak normalde erişkin karaciğerinde eksprese edilmeyen N-myc geninin aktifleşmesiyle veya HBV genomunun X bölgesinde kodlanan antijeni (HBxAg) hepatoselüler kanserde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. HBxAg karaciğer hücrelerinde, sinyal ileten proteinleri (SRC, RAS) ve nükleer transkripsiyon faktörlerini aktifleştirmesiyle direkt onkogenik etkisiyle oluşabileceği düşünülmektedir. HBxAg, hücre kültüründe transformasyon yapabilmekte ve transforme olan bu hücreler farelerde tümör oluşturabilmektedir. Birçok tümör dokusu örneğinden yapılan genetik

analizlerde, HBV'nin telomeraz aktive eden bir enzim olan human telomeraz ters transkriptaz'ı (hTERT) kodlayan bölge ile entegre olduğu bulunmuştur. Bu durum hepatoselüler kanser hücrelerinde telomeraz aktivitesinde artışı açıklayabilmektedir.

Direkt onkojenik etki konusunda güçlü kanıtlar olmadığından, HBV enfeksiyonuna bağlı kronik hücre hasarı ve bunu kompanse etmek için, sağlam hücrelerde devamlı bir rejenerasyon halinin hepatoselüler kanser oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Karaciğer rejenerasyonu sırasında proliferen olan hücrelerde, DNA replikasyonuna bağlı hatalı sentez şansı artmakta ve hücrenin normal büyümesini kontrol eden genlerin fonksiyonunu kaybetmesine neden olabilecek mutasyonlar birikmektedir. Bu hücrelerden daha sonra klonal büyüme ile kanser oluşmaktadır. Bu durumda HCC gelişiminde de; HBV enfeksiyonunu sebep olduğu immün yanıt ile oluşan kronik karaciğer hasarına bağlı indirekt etkisi rol almaktadır.

HPV papillomaviridae ailesinde yer alır (79). HPV genomunda virüsün çoğalması sırasında transkribe olan erken ve geç bölgeler ile uzun kontrol bölgeleri bulunmaktadır. Erken gen ürünü olan E1 ve E2 proteinleri viral DNA replikasyonu, transkripsiyonun regülasyonu ve infekte hücrelerin transformasyonunu sağlarken geç bölge virüsün kapsid proteinlerini kodlar. Uzun kontrol bölgesi ise viral DNA replikasyonunu başlatır ve transkripsiyonu artırıcı diziler içerir.

Virüsün onkojenik potansiyelinin iki erken viral gen ürünü olan E6 ve E7 proteini ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (79). E7 proteini Rb proteinine bağlanarak onu etkisizleştirir ve E2F ailesi transkripsiyon faktörlerinin aktifleşmesine ve hücrenin S fazına girmesine neden olarak hücre döngüsü kontrolünü ortadan kaldırır. Ayrıca, siklin kinaz inhibitörlerinden p21 ve p27'yi inaktive eder. Böylece siklinler tarafından yönetilen hücre döngüsü kontrolü de ortadan kalkar. E6 proteininin onkojenik süreci destekleyici etkisi vardır. E6 proteini P53 ve Bax proteinlerine bağlanarak yıkımlarına neden olur ve böylece apoptozu önler. E6 –P53 kompleksi bir ubiquitin protein ligaz olan E6AP (E6-associated protein) aracılığıyla oluşmaktadır. E6 telomerazı da aktive eder.

Serviks kanseri (HPV tip 16 ve 18), Epidermodisplazi verrusiformis (HPV tip 3, 5, 8, 10), baş-boyun kanserleri (HPV tip 16) ilişkisi gösterilmiştir. Özefagus, kolon, over,

prostat kanserleri ve melanom gibi HPV-DNA saptanan, fakat sebep-sonuç ilişkisi henüz gösterilememiş malignensiler konusunda çalışmalar devam etmektedir (2).

SV40 doğal olarak Asya makaklarını infekte eder. Kemiriciler için çok onkogenik olduğundan, tümör yapan DNA virüslerinin patogenezinin araştırılması için yaygın şekilde kullanılmıştır. Rb ve p53 genlerinin viral tümörlerdeki anahtar rolleri SV40 ve virüsün büyük T antijeni ile yapılan çalışmalarla aydınlatılmıştır.

İnsanların bu virüsle teması 1955-1963 yılları arasında, SV40 ile kontamine olmuş maymun hücre kültürlerinde hazırlanan polio aşılı ile olmuştur. 1970'li yıllardan bu yana yapılan çalışmalarda, osteosarkom, mezotelyoma, pankreas tümörü ve beyin tümörü gibi çeşitli insan kanserlerinde SV40 virüs DNA'sının varlığından söz edilmektedir. Bununla birlikte kontamine aşılı kullanan kişilerde kanser artışını gösteren epidemiyolojik veri yoktur. Bundan başka SV40 virüsünün insanlarda infeksiyon yaptığına dair inanılır veriler de bulunmamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda saptanan SV40 seropozitifliğinin, bu virüsle yakın özellikteki insan polyomavirüsleri olan BK ve JC virüsle oluşan infeksiyonlara bağlı çapraz reaksiyon sonucu elde edildiği sanılmaktadır. Kanser dokularında viral DNA saptanmasının da dikkatsiz şekilde yapılan ve yanlış pozitif sonuç veren polimeraz zincir reaksiyonu nedeniyle olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Seroepidemiyolojik çalışmalar insan popülasyonunda BK ve JC infeksiyonun yaygın olduğunu göstermektedir. Her iki virüs de SV40 büyük T antijenine benzeyen ve p53 ile Rb proteinlerini inaktive eden bir antijen kodlamaktadır. Bazı çalışmalarda BK virüsü çeşitli kanserler ve prostatın prekanseröz lezyonları ile ilişkili bulunmuştur. JC virüsü progresif multifokal lökoensefalopati (PML) etkenidir. JC virüs DNA'sı ister PML hastası olsun ister olmasın beyin tümörlü kişilerde de saptanmaktadır.

Merkel cell polyomavirüs epidermisin bazal tabakasında bulunan Merkel hücrelerinden köken alan 10 karsinom olgusunun sekizinde, yeni DNA dizileme teknolojileri ile bulunan bir virüstür. Hastaların normal dokularında ve sağlıklı kişilerde daha düşük oranda saptandığından, Merkel hücreli karsinomla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

2.4.2. MikroRNA'lar ve Kanserle İlişkileri

Bazı çift iplikli kısa RNA moleküllerinin, hücrelerde kendisine benzer dizileri olan uzun RNA'ları etkileyerek özellik kaybına neden oldukları gösterilmiş ve bu olay "RNA interferensi" olarak adlandırılmıştır (80). RNA interferensi yapan tek iplikli kısa RNA dizileri bakteriler dahil tüm canlılarda bulunmakta ve "mikroRNA (miRNA)" olarak adlandırılmaktadır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar da, RNA interferensinin, başta kanser olmak üzere birçok hastalığın patogenezi, tanı ve tedavisinde çok önemli bir mekanizma olabileceğini göstermektedir (2).

İnsan genomunun yaklaşık %3'ünün (yaklaşık 1000 gen kadarının) miRNA kodladığı tahmin edilmektedir. İnsan genomundaki tüm genlerin yaklaşık 1/3'ünün ekspresyonunun bu şekilde miRNA'larla düzenlendiği tahmin edilmektedir.

miRNA'ların başlıca görevleri, hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve hücre yaşamını negatif regülasyon ile kontrol etmektir. Onkogenlerin etkisini inhibe eden miRNA'ların azalması aşırı onkogen sentezine; bazı miRNA'ların aşırı aktivitesi de tümör baskılayıcı proteinlerin azalmasına yol açabilir. Bu nedenle miRNA'lar ya onkogen aktivasyonu ya da tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu ile karsinogenezi de rol alır. Onkolojik aktivite gösteren miRNA'lar "onkomir" olarak da adlandırılmaktadır miRNA transkripsiyon profilleri ile kanserlerin sınıflaması, tanısı, prognozu hatta tedavide kullanılabilecek ilaçlar konusunda çok önemli gelişmeler olmuştur. Tümör gelişmesini durduranlara "antionkomir" denir. Apoptoz önleyici Bcl-2, nükleer transkripsiyon faktörü NF2, ras aktive edici proteinleri hedef alan miRNA'lar saptanmış olup bunların kanser tedavisinde kullanımları araştırılmaktadır (2).

miRNA'lar yüksek evreli gliomaların en belirgin özelliklerinden olan anjiyogenezi ve vasküler entegrasyonda etki gösterir. Anaerobik glikolizi düzenleyen sinyal yollarının uyarılmasında, laktat üretimi ve tümör hipoksisinin anahtar metabolik enzimleri etkileyerek GBM'nin metabolik fenotiplerini değiştirebilirler (81).

Güncel bir çalışmada, insan periferik kan örneklerinden elde edilen 1158 miRNA içerisinde miR-128 ve miR-342-3p glioblastoma karakteristikleri belirlemek için uygun biyomarkerlar olabileceği bildirilmiştir (82)

2.4.3. Çalışmada taranan virüsler ve intrasellüler patojen olan toksoplazma gondii herpes virüsler

Herpes virüs ailesi HSV tip1 ve 2, VZV, HCMV, EBV ve KSHV/HHV-8 (Kaposi sarkomunun etkeni) olmak üzere altı önemli insan patojeni içerir (78, 83, 84). Herpes virüsler lipoprotein zarf ile çevrili, ikozahedral nükleokapsid ve çift iplikli doğrusal DNA taşıyan (120-200 nm çaplı) virüslerdir. Virion bir polimeraz içermez. Bunlar çekirdekte replikasyona uğrar, çekirdek içi inklüzyonlar yapar ve zarfları çekirdek zarından tomurcuklanma (ekzositoz) ile oluşan tek virüs grubudur (78, 83, 85).

Latent enfeksiyonlara neden olurlar. Herpes simpleks virüs gibi bazı herpes virüslerde, sonraki nöbetlenlerin belirtileri ilk tablonun belirtilerine benzerken suçiçeği zona virüsü gibi diğerlerinde sonraki belirtiler ilk tablodan farklıdır.

Herpes virüs lezyonlarının tabanında tipik olarak çok çekirdekli dev hücreler bulunur. Hücrel bağışıklık herpes virüslerin sınırlandırılmasında önem taşır, fakat herpes virüsler hücrel bağışıklık mekanizmalarını inhibe eden gelir kodlar (78, 83).

α herpesvirüsler: HSV-1 ve HSV-2 ile suçiçeği-zoster virüsünü içerir. Esas olarak epitel hücrelerini enfekte ederler ve nöronlarda latent enfeksiyonlara neden olurlar. HSV-1 ve HSV-2 çatı ve morfoloji olarak birbirinden ayırt edilemez ve insanlar her iki virüsün doğal konağıdır. HSV-1, fibroblast gelişme faktörüne ait reseptör noktasında hücre yüzeyine bağlanır. Timidin kinaz ve DNA polimeraz gibi üretimine sebep oldukları yapısal olmayan erken proteinlerinin konak hücrenin enzimlerinden farklı olması asiklovir gibi antiviral ajanlara tedavi imkanı sağlar (85). HSV-1 trigeminal gangliyonlarda latent hale geçerken HSV-2 lumbar ve sakral gangliyonlarda latent halde bulunur. Latent dönemde virüsün doğası kesin bilinmemekle beraber bakteri virüslerindeki lizojeni bir model olarak kullanılabilir. Orta kranial fossya ve temporal loblara nörotropizm gösterir.

β Herpesvirüsler: HCMV (HHV-5) ve insan herpes virüs altı (HHV-6) yer alır (78). HCMV hayatın ilk bir yılı içinde enfeksiyona neden olan doğumsal defektlerin, mental retardasyon ve işitme kaybının en sık enfeksiyöz nedenidir, sekretuar bezlerde, akciğerlerde, santral sinir sisteminde, kardiyovasküler sistemde ve alt sindirim yolunda yıllarca viral persistans gösterir (86, 87). Kendisinin uzun zaman latent halde kalmasına

izin veren özgül bir “immün kaçış” mekanizmasına sahiptir. HCMV ile enfekte hücrelerde MHC sınıf-1 viral peptid karması kararlı halde olmadığından viral antijenler hücre yüzeyinde ifade edilmez ve sitotoksik T hücreleri ile öldürme görülmez.

Gerek immün kaçış mekanizmalarıyla oluşan kronik persistan enfeksiyonlar gerekse immün sistemin zayıfladığı durumlar malign transformasyona zemin hazırlayan durumlardır. Kısaca bu mekanizmaları şu şekilde özetleyebiliriz.

Majör histokompatibilite kompleks (MHC) gen ürünleri veya insan lökosit antijenleri (HLA'lar) organizmaya kendisinin olanla olmayanın ayırt edilmesini sağlar. Sınıf I antijenleri, viral veya yabancı, transplantasyon antijenleri taşıyan hücreleri öldürmekle görevli sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin özgülüğünü düzenlemektedir. CD4⁺ T hücreleri hücre yüzeyinde MHC 2 taşıyan APC'ler tarafından sunulan antijenleri tanırlar. CD4 T hücreleri, B hücre gelişimi ve antikor üretiminin ilerlemesine yardım ederler ve doğal veya non-spesifik immün yanıtı güçlendiren sitokinleri üretir. CD8 T hücreleri hücre yüzeyinde MHC 1 taşıyan hücreleri tanır ve virusla enfekte hücrelerin yok edilmesinde önemli rol oynarlar. Sitotoksik T hücreleri enzim ve sitokinler salgılayarak hedef hücreye zarar verir. T hücrelerinin major rol oynadığı immün yanıtta hücre aracılı immünite denilir (88).

MHC I antijenleri, viral veya yabancı, transplantasyon antijenleri taşıyan hücreleri öldürmekle görevli sitotoksik CD8⁺ T hücrelerinin özgülüğünü düzenler ve hedef hücreler MHC 1 genlerini sitotoksik T hücrelerle paylaşırlar (88). MHC II antijenleri esas olarak dendritik hücrelerde, makrofajlarda ve B hücrelerde; ayrıca T hücreler, endotelial hücreler ve astrositler gibi çeşitli aktive hücrelerde bulundurulur. Nöronal hasar veya IFN- γ varlığında MHC sınıf I ekspresyonu artar ve astrositlerde de MHC1 proteinlerinin ekspresyonları bazal düzeydedir (89, 90).

Çoğu herpes virüslerde hücreden hücreye direkt yayılım olduğu için antikor yanıtı yetersiz kalmaktadır. Herpesvirüsler bozulmuş hücresel bağışıklık ile daha ağır tablolara yol açabilirler. Bu iki faktör latent ve persistan enfeksiyonlarda da zemin hazırlar. Ayrıca herpesvirüsler hücresel immün yanıt mekanizmalarını baskılayan pek çok gen kodlar (78). Bunlara örnek olarak MHC1 moleküllerinin işlevlerini yerine getirmesinde gerekli

olan TAP proteinini inhibe eden genleri ve ayrıca MHC1 yüzey moleküllerinin endositozunu arttıran genleri örnek verebiliriz.

Glial hücrelerde MHC1 yüzey antijenlerinin olmaması veya fonksiyonlarının engellenmesi MHC-1 CD8+ T hücre aracılı hücresel bağışıklığı olumsuz etkiler (78). Bağışıklık sistemi üzerinde seksüel hormonlarında etkisi vardır. Enfeksiyon dahil stress oluşturan faktörlerin varlığında androjenlerin (testesteron) CD8+ T sitotoksik ve süpresör hücreler üzerinde hücresel aktiviteyi arttırken B lenfosit sayısında azalmaya neden olur. Estrojenlerin ise CD4+ T Helper üzerinde ve daha çok humoral immünite üzerinde etkisi vardır (91). Birçok farklı mekanizmalarla ortaya çıkan kadın seks hormonlarının immünohistimülatör ve erkek seks hormonlarının immünosupresif etkileri bildirilmiştir. (92, 93).

HCMV konakçı vücuduna girdikten sonra mononükleer hücreler ve polimorfonükleer nötrofiller içerisinde dolaşım sistemi içerisinde bulunabilir ve epitelyal, endotelyal, nöronal, düz kas hücreleriyle fibroblast monosit ve makrofajlarını enfekte ederek latent hale geçebilir. Hücresel bağışıklık azaldığında yeniden etkinleşebilir (86). HCMV replikasyonunun özgün bir niteliği ivedi erken proteinlerinden bazılarının, yeni enfekte hücrede sentez edilen mRNA'lerden çeviri yapılması yerine parent virion tarafından enfekte hücreye aktarılan mRNA'lerden çevrilmesidir.

HCMV yetişkin insan popülasyonunun %50-90'ını enfekte eden glial hücrelere tropizm gösteren ve onları transforme edebilen bir herpesvirüstür (5, 94). Fetüs ve immünohistimülatör hastalarda ensefalite neden olurken, enflamasyon ve immünosüpresyon durumlarında astrositik hücrelerde transkripsiyonla reaktif olup gen ürünleriyle onkogeneze için mutagenez, hücre döngüsü, apoptozis anjiogeneze, hücre invazyon ve host immün yanıtta anahtar rol oynayan bir çok hücresel yolağı olumsuz yönde etkiler (5, 48, 87, 95-103).

Glial hücrelerde hücre döngü arresti ve apoptozis ile sonuçlanmayan HCMV gen ekspresyonu prodüktif veya sitopatik viral enfeksiyon ortaya çıkarmaksızın klonal genişlemeye yol açabilir. Malign glioma hücrelerinde elde edilen HCMV uzun dönem pasajları minimal sitopatik etkileri olan değişken zincirlerin varlığı ile sonuçlanabilir ve enfekte glial hücrelerde latent durumda olan HCMV hücreler enflamatuvar stimuluslara

maruz kaldığında veya diğer HCMV zincirleriyle süperenfekte olduğunda reaktif olabilir (104, 105)

HCMV gen ürünleri tümör dokusunda tespit edilemeseler dahi JC virüs gibi malign gliomalarla ilişkili diğer onkojenik virüsleri transaktif edebilirler ve onkogeneze yatkınlığı arttıran zemin hazırlayan böyle virüslerle sinerji gösterebilirler (86, 106, 107).

δ Herpes Virüsler: EBV/HHV-4 ve insan herpes virüs 8 (KSHV) lenfoid hücreleri enfekte eder ve burada latent hale geçer. EBV ve HHV-8 yıllar süren latans periyodundan sonra viral reaktivasyonla bazı malignensilerin patogeneğinde yer aldığı bildirilmiştir (78, 108).

EBV'nin karsinogenezdeki rolü belli değildir. Çatı ve morfoloji olarak diğer herpes virüsleriyle aynı ise de antijenik olarak farklıdır. İnsanlar doğal konaktır. Replikasyon döngüsü HSV'dekine benzer. EBV B lenfositlere C3 kompleman reseptör noktasından girer (85). Latent olarak enfekte hücrelerde, enfekte B lenfositlerinin sitoplazmasında EBV DNA'sının çok sayıda kopyası bulunur

Tanı testlerinde viral kapsid antijeni (VCA) kullanılır. Viral DNA sentezinden önce üretilen erken antijenler (EA) ve çekirdek içine kromozomlara bağlı olarak yerleşmiş çekirdek antijeni (EBNA) de benzer şekilde tanıya yarar sağlar. Lenfosit belirleyici zar antijeni ve viral zar antijenleri de tanımlanmıştır.

Enfeksiyon önce orofarinkste görülür ve daha sonra kana yayılarak B lenfositleri enfekte eder. Sitotoksik T lenfositler enfekte B hücreler tepki verir. Bu T hücreleri, kan yaymalarında görülen atipik lenfositlerdir. EBV B lenfositleri içinde latent halde kalır. EBV DNA'sının bir kaç kopyası hücre genomuna tümleşir, sitoplazmada dairesel EBV DNA'sının bir çok kopyası bulunur. EBV enfeksiyonu sonrasında ortaya çıkan heterofil antikolar EBV için özgül olmayıp hepatit B ve serum hastalığı bulunan kişilerde de görülür.

EBV'ün Burkitt lenfoma ve nazofaringeal karsinomlarla ilişkisi bilinmektedir. T hücre fonksiyonu bozuk çocuklarda (Wiskott-Aldrich sendromunda ya da transplantasyon sonrasında olduğu gibi) gelişen lenfoproliferatif hastalıklar, edinsel veya kazanılmış immünyetmezliği olanlarda ya da organ alıcılarında gelişen B hücre lenfomaları ve düz kas tümörleri (leiomyom ve leiomyosarkomlar) EBV ile ilişkili bulunmuştur. İmmün

bozukluğu olan kişilerde gelişen bu maligniteler EBV'nin onkogenik potansiyeli konusundaki en güçlü verileri oluşturmaktadır (2, 84).

Hodgkin lenfomalarında epidemiyolojik ve serolojik verilerin yanı sıra, normal dokularda bulunmadığı halde, tümör dokusunda EBV genomu ile birlikte, EBER ya da LMP-1 gibi viral antijenlerin saptanması, en azından hastalığın bazı tiplerinin EBV ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (2). LMP-1, tümör nekroz faktörü reseptörü (TNF-R) ailesinden sinyal iletilici proteinleri (Src tirozin kinazları) aktive eder. Birçok aktivasyon ve adezyon faktörlerini, bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B üzerinden stimüle ederek ve Bcl-2 gibi apoptozu engelleyici proteinleri aktive ederek de sürekli proliferasyona neden olur (84).

Papovavirüsler

JCV, BKV, Polyomavirüs, SV-40 ve HPV bu gruba dahildirler. İnsan papilloma, poliyoma ve simian vakuolleştirici virüslerin ilk iki harfleri alınarak papovavirüsler olarak adlandırılmışlardır (85). Çıplak, ikozahedral virüsler olup (55nm çaplı) çift iplikli dairesel üst sarmal DNA taşırlar. PV'ler papovavirüs ailesine dahildirler. Genetik materyal olarak ikozahedral kapsidle çevrili çift iplikli, dairesel DNA içerirler. Doğal konak hücrelerinde hücre DNA'sına entegre olarak sipopatik etkiler ve malign dönüşümle sonuçlanan litik döngüye neden olurlar. T antijen gibi erken proteinlerle hücrede malign değişimin devamlılığını sağlarlar. PV'ler poli (çok) oma (tümör) adını yenidoğan farelere ekildiklerinde histolojik olarak çok farklı tümörlere neden oldukları için verilmiştir (85). SV40 ile kontamine olmuş polio aşlarıyla aşılanan bireylerde beyin tümörü insidansının arttığı bildirilmiştir. Hamsterlerde beyin tümörünü indüklediği gösterilmişken epidemiyolojik çalışmalarda bu virüsün insanlarda beyin tümörü oluşturması halen tartışma konusudur (109-111).

Seroepidemiyolojik çalışmalarda BKV ve JCV nefeksiyonunun insan popülasyonunda yaygın olduğu gösterilmiştir (112). BKV ve JCV SV40 büyük T antijenine benzeyen p53 ve Rb proteinlerini inaktive eden bir antijen kodlarlar (2, 112).

SV40 poliyomaviridae familyasının polyomavirüs alt familyasına dahil olan bir virüs olup hem insanlarda hem de maymunlarda bulunur. Genetik materyali PV ile benzer

olsa da DNA dizilimi ve antijenik proteinleri farklılık gösterir. SV40 yenidoğan farelerde sarkomlara neden olduğu gösterilmiştir.

JCV nörotropizm gösteren ve çoğunlukla immün bozukluk bulunan hastalarda gözlenen santral sinir sisteminin ölümcül bir demiyelinizan hastalığı olan ilerleyici, çok-odaklı lökoensefalopati (PML) etkenidir (1, 112). JCV ve diğer polyoma virüslerin hücre içine girişi $\alpha(2,6)$ bağlı sialik asit içeren N-linked glikoproteinle özdeş 5HT_{2a} serotonerjik reseptörleri üzerinden olmaktadır. Bu reseptörlerin glial hücrelerde ve astrositlerde olduğu da gösterilmiştir. JCV enfeksiyonlarında bu reseptörlerin farmakolojik blokajının enfeksiyonları sınırladığı gösterilmiştir (112). JCV çoğalması esnasında gelişebilen delesyon, insersiyonlar ve transkripsiyondan sorumlu düzenleyici genler üzerinde olan yeniden düzenlemeler doku tropizmi ve virülans üzerinde değişikliklere yol açar (112). PML'si olan bireylerden izole edilen JCV soyları, yenidoğan suriye altın hamsterlarına intraserebral, intraoküler ve intraperitoneal yolları içeren çeşitli yöntemler ile inoküle edilmiştir. Hayvanlardan belirgin sayıda nöronal ve glial kökenli tümörler gelişmiştir ve bunlar en sık olarak medulloblastoma, periferik nöroblastoma, astrositom ve primitif nöroektodermal tümörlerdir (1, 113, 114). JCV tamamı kodlayıcı dizilerinde önemli dizi benzerliğine sahip olan SV40 ve insan BKV içeren diğer polyoma virüsleri ile yakından ilişkilidir (112). JCV DNA'sı santral sinir sistemi hücrelerinden köken alan malign veya değil neredeyse bilinen tüm tümörlerde saptanmıştır, fakat JCV DNA'sını erken promotör bölgesinin malign transformasyon esnasında katılmaması nedeniyle JCV DNA'sı tespit edilemeyecek düzeylerde eksprese olabilir (115). Fakat agnoprotein ve T-antijenleriyle malign transformasyona sebep olabilir. JCV DNA saptanması tümörigenez saptanması için bir sebep sonuç ilişkisi göstermez fakat saptanmaması da hiç rolü olmayacağı anlamına gelemez. JCV'nin nöral kökenli hücreler için iyi tanımlanmış doku tropizmi ve hayvan modellerinde nöral kökenli tümör geliştirilmesi glial kökenli tümörlerde JCV'nin saptanması beklenebilir

SV40 ve BKV'de benzer şekilde JCV geç genom, JCV'lik döngüsündeki fonksiyonu bilinmeyen ve Agnoprotein olarak adlandırılan küçük bir yardımcı protein için açık bir okuma çerçevesi içerir. JCV ve SV40 T-antijenleri %70 oranında sekans homolojisini paylaşırlar. En farklı bölgeleri olarak C-terminali konak çeşitliliği ve özgüllüğünden

sorumludur. SV40'a benzer şekilde, JCV T- antijeni helikaz, alfa-polimeraz, ATPaz ve DNA- bağlayıcı aktivitelerini sürdürür (102).

JCV T-antijeninin, p53 ve pRb, p130 ve p107 gibi retinoblastoma protein ailesinin üyeleriyle etkileşime girdiği, ko-immünpresipitasyon çalışmalarıyla gösterilmiştir (112, 116-119). SV40 T-antijeninin geniş bir yelpazedeki hücreleri in vitro olarak ölümsüz yaptığı ve transgenic fare dizilerinde tümörigenezi indüklediği gösterilmekle birlikte, JCV T-antijeninin transforme edici yeteneği, hücre kültürleri ve hayvan modellerine dayanan bir takım çalışmalar ile gösterildiği gibi nöral kökenli dokular ile sınırlı görünmektedir. JCV geç proteini olan Agnoprotein tümör örneklerinin %69'unda gösterilmiştir (106). Agno görevi tam olarak bilinmeyen yardımcı bir proteindir; son dönemde bu proteinin viral enfeksiyonun erken döneminde eksprese edildiği ve T-antijenle viral transkripsiyon ve replikasyonu düzenlemek için etkileşime girdiği gösterilmiştir (120).

Kanser hücreleri tarafından üretilen hyalüronik asitin ekspresyonunu uyardığı CD-44 ve ilk olarak polyoma virüsler için reseptör olarak tanımlanan transmembran CD-155 glioblastomaya ait tümör dokusunu oluşturan hücrelerde yapımındaki artış gösterilmiştir (121). CD-44 ve CD-155 artışının; hücre ekstraselüler matriks etkileşimleri, migrasyon, tümör büyümesi ve metastazında önemli etkileri sonucunda invazyon yeteneği artmaktadır.

Kızamık (Kızamık, Rubeola)

Kızamık Paramikzovirüs ailesinin Morbillivirüs cinsinde sınıflandırılmaktadır(122). Morbillivirüs'ler diğer Paramikzovirüs'lerden intranükleer inklüzyon cisimcikleri oluşturmaları ile ayırt edilir (85). Tek parça halinde, tek iplikli RNA, sarmal nükleokapsid ve dış lipoprotein zarftan kuruludur. Virionda eksi kutuplu genomu mRNA'ya transkribe eden RNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz vardır. Hemaglütinin (H) proteini ile hücreye bağlanır. Füzyon proteini ile hücre içine sızar. CD46, tüm nükleer hücrelerin yüzeyinde bulunan kompleman regülatör proteinidir. SLAM, immün sistem hücrelerinde bulunan “sinyal verici lenfosit aktivasyon” molekülüdür. Kızamık virüsü için hedef hücre reseptörleri CD46 ve SLAM/CD-150'dir. Vahşi virüs SLAM'a, aşı suşları her ikisine de bağlanmaktadır (122).

Subakut sklerozan panansefalit (SSPE) ve inklüzyon cisimciği ensefalitinin; mutasyonlar sonucu bozulmuş olan virüsle ilişkili olduğu bildirilmiştir (123). SSPE bağışıklık sistemi tarafından ortadan kaldırılamaması neticesinde kronik, ilerleyici, ölümcül bir yavaş virüs enfeksiyonudur. Virüsün replikasyonunu tamamlayamayan bir alt tipinin neden olduğu bir hastalıktır. SSPE, santral sinir sisteminde kızamık virüsü ile oluşan enfeksiyondan ortalama 6-15 yıl içinde gelişir. Virüsün kronikleşen enfeksiyon sürecinde beyine yerleşmesiyle yaygın demiyelinizasyon, inflamasyon, beyin beyaz cevherinde immün zedelenmeye bağlı inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıktır (124). Genellikle çocuk ve genç adolesan döneminde görülür. Mutasyonlar sonucu, virüsü oluşturan proteinlerden herhangi birinde değişiklik olabilir. Genom C ve V yapısal olmayanlar proteinler olmak üzere 8 protein kodlar (123). C proteini; interferon (IFN) inhibisyonunda etkilidir ve delesyonu replikasyonu baskılar. V proteinin delesyonunda ise virüs atılımı baskılanır. Yapısal proteinler zarf ve nüleokapsid olmak üzere iki gruptan oluşur. Zarf proteinleri matriks (M), füzyon (F) ve hemagglütinin (H) proteinleridir. Zarla ilişkilidir. Bunlardan M proteini, en içte yer alması ve glikozillenmemiş olması nedeniyle diğerlerinden farklılık gösterir. Nükleokapsid proteinleri: Nükleoprotein (N), fosfoprotein (P), büyük ('large' L) yapısal proteinler, virüs RNA'sı ile bir yapı oluşturur. Bu oluşum beyindeki aksonal geçişi, hücresel yayılımı açıklayabilir, ancak bozulmuş virüsün MSS'de, hücreler arasında yayılımının nasıl olduğunu açıklayacak yeterli veri yoktur. Mutasyonlar, özellikle F ve M proteinlerini etkilemektedir. SSPE'de kızamık virüsü antijenlerine karşı olan hiperimmün yanıt, M proteini dışındaki proteinlere yöneliktir. Mutasyonların M proteininin dayanıksız hale gelerek yıkımını artırması veya farklı mutasyonların oluşumuna yol açarak etki göstermesi olabilir.

En ciddi komplikasyonları körlük, ensefalit, ciddi ishal ve ilişkili dehidratasyon, kulak enfeksiyonu, ciddi solunum yolu enfeksiyonudur. Kızamık ve HCMV gibi bazı virüslerle olan enfeksiyon diğer mikroorganizmalara karşı makrofaj yüzeyindeki reseptöre tutunarak IL12 üretimini engelleyerek hücresel bağışıklığı baskılar (85, 122). Bu durum ve dokuda yaptığı lokal hasar sekonder süeprenfeksiyonlara ve ciddi dev hücreli pnömonilere zemin hazırlar.

Toksoplazma Gondi:

Toksoplazmozis, Toksoplazma gondii'nin neden olduğu yaygın olarak görülen bir parazitik hastalıktır. Yaygın olarak memelileri ve kuşları enfekte eden ve ara konak olarak tercih eden bu parazitin son konağı kedidir. Kedi dışkısı ile doğal ortama saçılan parazit yumurtalarının kontamine topraktan ya da az pişirilmiş etlerden ağız yolu ile alınması ile insanları enfekte eder (125). Parazit yumurtaları alındıktan sonra makrofajlar içinde lenfatiklerle ve kan yolu ile yayılır. Makrofajlara girdiklerinde hızla bölünmeye başlar ve bu süre içerisinde hümmoral ve hüccresel immün sistemden saklanır (125-127). Doğuştan enfeksiyonlar düşük, ölü doğum veya ensefalit, koryoretinit ve hepatosplenomegalinin eşlik ettiğı yenidoğan hastalığına neden olabilir. Ateş, sarılık ve intrakraniyal kalsifikasyonlar da görülür. Enfekte yenidoğanların çoğı belirtisiz ise de bazılarında aylar veya yıllar sonra koryoretinit veya mental gerilik gelişebilir.

Bağışıklık sistemi normal erişkinlede birincil enfeksiyonların çoğı belirti vermez fakat ateş ve halsizlik olabilir. İmmün kompromize vakalarda ciddi santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olabilir. Toksoplazmozis klinik olarak ortaya çıkış şekliyle, neoplastik ve nonneoplastik pek çok hastalığı akla getirebilir. Ayırıcı tanıda sitolojik inceleme önemli katkı sağlayabilir. Sitolojik bulgular toksoplazmozis ile uyumlu olmasına karşın, spesifik seropozitifliğin olmadığı durumlarda PCR ile spesifik DNA sekansının gösterilmesi ile tanı konulabilir (126).

Toksoplasma infeksiyonu fare serebral iskemisinde enfarkt alanını azaltmaktadır (128). Toksoplasma antiviral etkili interferon benzeri bir madde üretir (129). Toksoplasmanın akciğer kanseri, meme tümörü, lösemi ve indüklenabilen tümörlerin seyrini yavaşlattığı bildirilmiştir (130)

Toksoplasmanın akciğer kanseri, meme tümörü, lösemi ve indüklenabilen tümörlerin seyrini yavaşlattığı bildirilmişse de (130); beyin kanserlerinde mortalitenin toksoplazma seroprevalansıyla arttığı ve erkek cinsiyetin bu durumdan daha fazla etkilendiğı bildirilmiştir (131). Toxoplasma VEGF salgılanmasını azaltır (132). Toksoplazmanın virölans özelliklerine göre üç tipi belirlenmiştir. Tip1 ölümcül hasara yol açabilirken tip 2 ve 3 hücre içinde kalarak uzun dönem enfeksiyonlara neden olur (125, 133). Toksoplazmanın bu şekilde indüklediğı kronik enflamasyon mutasyon oranlarını

arttırarak kansere zemin hazırlayabilir (131). Tokspolazmanın konak hücrede kaspaz yolağının aktivitesini azaltarak ve adenoazin difosfat (ADP) polimeraz ekspresyonunda değişikliklere neden olarak apoptozu inhibe ettiği bildirilmiştir (134).

2.5. Glioblastoma Multiformenin Moleküler Genetiği

GBM klinik ve moleküler düzeyde biyolojik gelişim özelliklerine göre primer (De Novo) ve sekonder olmak üzere iki alt başlıkta değerlendirilir (8) (Şekil5).

Verhaak ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları genomik analizleri içeren moleküler çalışmada da GBM; PGGFRA, IDH1, EGFR VE NF1 anomalilerine göre alt tiplerine ayrılmıştır (135). Klasik (kromozom 7 ve EGFR amplifikasyonu, LOH10, LOH9p21.3, CDKN2A), Mezenkimal (NF1 genini içeren 17q11.2 bölgesinde fokal hemizigot delesyon), pronöral (PDGFRA IDH1'de nokta mutasyonu) ve nöral (NEFL, GABRA1, SYT1 ve SLC12A5.) başlıklarıyla alttiplere ayırmışlardır.

Primer GBM'lerde yaklaşık 3 ayda hızlı ilerleyen bir klinik sürecin yanısıra EGFR gen amplifikasyonu ve/veya aşırı ekspresyonunun sekondere göre daha ön planda olduğu, LOH 10q, p16 delesyonu, PTEN mutasyonları, TP53 mutasyonu ve MDM2 amplifikasyonu ve/veya aşırı ekspresyonu ve ile saptanır. Sekonder GBM'ler daha öncesinde var olan düşük evreli tümörden daha uzun bir zaman dilimi içerisinde gelişirler ve TP53 mutasyonları primere göre daha ön plandadır. PDGF- α amplifikasyonu ve LOH 10q ve 19q ile karakterizedir. Dev hücreli glioblastom ise hibrid özelliklere sahiptir (8).

TP53 gen mutasyonu kanser oluşmasında en yaygın moleküler genetik değişiklikler arasındadır. Genomun bekçisi olarak adlandırılan Tümör baskılayıcı gen (TP53), kodladığı protein P53 ile hücrenin strese maruz kaldığı durumlarda p21, p14ARF, MDM2 ve bax aktivasyonu yaparak G1, G2 kontrol noktalarında döngünün durdurulmasına ve apoptoza neden olmaktadır. TP53 geninde mutasyon veya gen lokusunu içine alan allel kaybı olması kodlanan proteinin fonksiyon kaybına neden olur. Hücrede apoptoz olayı gerçekleşemez ve hücre çoğalması kontrol edilemez (136).

Kromozom 17p13 lokusunda oturan TP53 geninin mutasyonu en sık diffüz astrositomlarda saptanması astrositik onkogeneze başlangıç aşamalarında yer alan bir

mutasyon olduğunu göstermektedir (137). Glioblastomda bu mutasyonun prognostik değeri net değildir (138).

Primer glioblastom gelişmesinde; kromozom 7q11.2’de bulunan epidermal büyüme faktörü reseptör (EGFR) geninin amplifikasyonu ve aşırı ekspresyonunun yolakta yer alması tipiktir (8). EGFR, ERBB reseptör ailesindendir ve EGF ve TGF- α ile bağlanması ile alt yolunda yer alan tirozin kinazları aktive eder ve başta MAPK, fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K), protein kinaz C (PKC) yolları olmak üzere çeşitli sinyal iletim yollarını harekete geçirerek proliferasyon, invazyon özelliklerinde artışa ve apoptoz inhibisyonuna neden olur. (15) Gliomlara özgü EGFRvIII amplifikasyonu ekson 2-7’nin delesyonu ile sonucu olur ve glioblastomların % 20-40’ında saptanmaktadır ve daha çok anaplastik astrositomalarda kötü prognozla ilişkili bildirilmiştir (139). Glioblastomlarda EGFRvIII negatifliğinin hastalarda prognostik olduğunu, pozitifliğinin ise prognostik önemi olmadığı belirtilmiştir (140) Tedaviye yönelik EGFR vIII reseptörüne karşı aşılama stratejisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (139).

MAPK’ın aşırı ekspresyonu, RT’ye karşı dirençle ve kötü prognozla uyumlu bulunmuştur (139). MAPK ve PI3K/Akt yolları ana yollardan ikisidir ve çeşitli basamaklarda PKC ile etkileşime girer (141). MAPK yolu ekstrasellüler sinyal-düzenleyici kinaz (ERK), C-JUN N-terminal kinaz (JNK) ve p38 kinaz olmak üzere üç ana alt gruptan oluşur. ERK büyüme faktörlerine; p38 ve JNK sitokinler ve stres uyaranlarına yanıt verir. EGF reseptörüne ligand bağlandığında GTP’ye bağlanan protein Ras tarafından aktive edilir. RAS association domain family protein 1 (RASSF1A) insan DNA tamir proteini ile etkileşime girer. Bu proteinin aşırı ekspresyonu sonucunda mitotik siklinler stabilize olur ve hücre prometafaz safhasında durur. RASSF1A Ras’ın apoptozdaki rolüne aracılık eder (142). İnvazyon, yer değiştirme, hücre sağ kalımı ve proliferasyonu gibi durumları RASSF1A, PI3K/Akt üzerinden yönetir. Aktive PI3K/Akt yolağı, tümör evresinin artması, apoptozun azalmasında etkili bir yoldur (143). RAS’ın MAPK üzerinden aktivasyonu, radyasyon direncine, vaskülarizasyonun artmasına ve proliferasyona yol açar. p-MAPK, glioblastom hastalarında daha kısa sağ kalım süresi ve zayıf radyasyon cevabına neden olur (144).

Tümör süpresör gen olan RASSF1A kromozom 3p21.3 üzerinde yerleşir. Çeşitli kanserlerin tümöregenezisi sırasında, en çok promoter bölgenin metilasyonu yoluyla inaktifleşir. RASSF1A'nın metilasyonu gliomlar dahil farklı primer tümörlerde yüksek oranda bulunmuştur. Astrositomların % 32-70'inde metilasyon sonucu RASSF1A gen ekspresyon kaybı olur. Bu gen inaktivasyonu astrositom başlangıcı ve progresyonunda rol alır. Metilasyon oranı ile tümör evresi artmaktadır (142). RAS inaktivasyonu yüksek evreli gliomlarda yaygındır (143). Metilasyonu normal dokularda nadiren görülür. Erken tümör tespiti ve hastalığın izlenmesinde promoter metilasyonunun tanısal araç olarak kullanımı önerilmiştir (142).

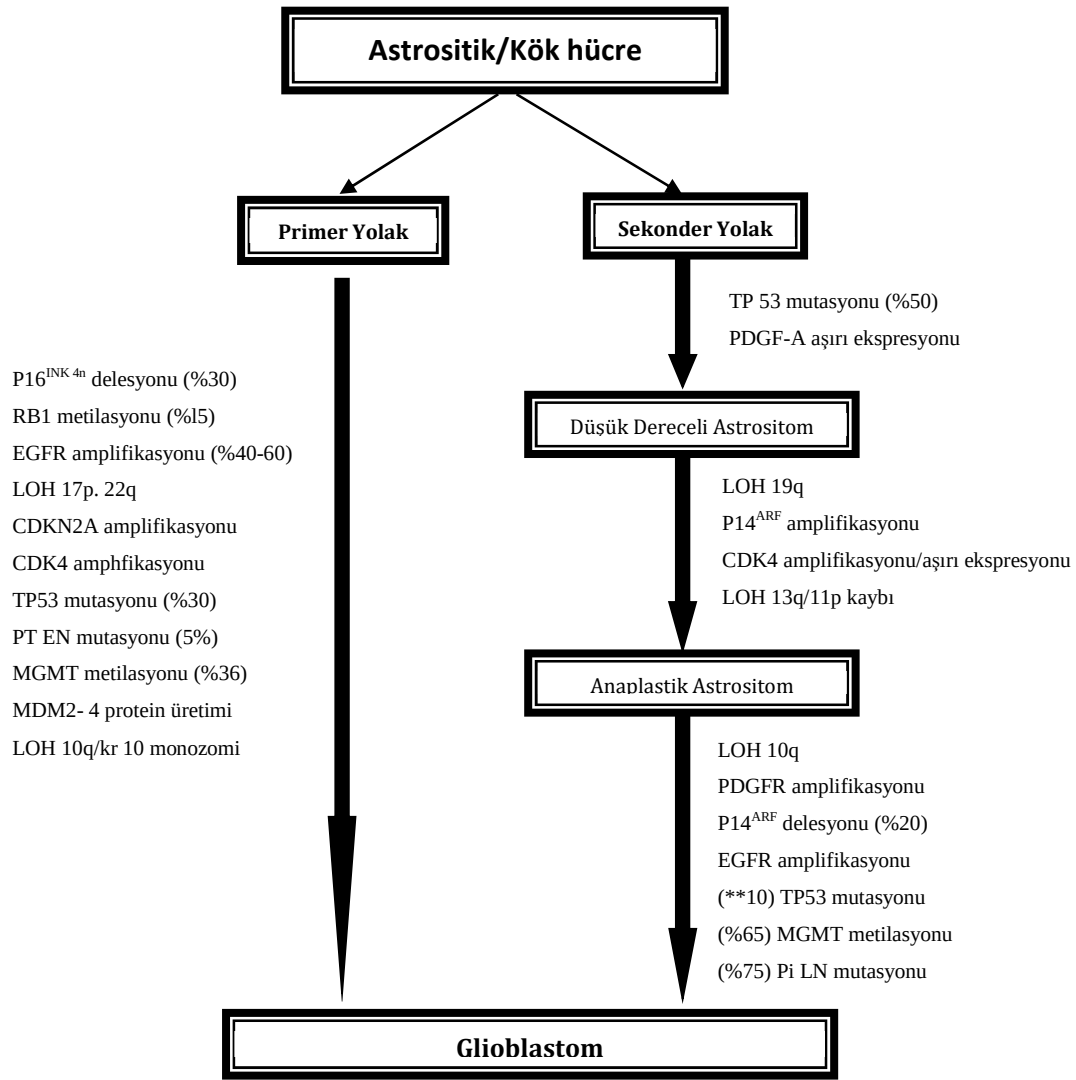
Glioblastomda kromozom 10 heterozigotluğunun kaybı sık görülen moleküler alterasyonlardandır. LOH; tüm kromozomun veya kolun kaybı olabildiği gibi delesyonlu bölge olarak da ortaya çıkabilir. 10p14-15, 10q23-24 ve 10q25-PTEN yaygın görülen delesyonlu bölgelerdir. 10q'daki delesyonlar daha çok sekonder glioblastomda görülürken, 10p ya da tüm kromozomun kaybı, sadece primer grupta görülür. LOH 20 10q'nun kısa dönem sağ kalımda oranı yüksek (% 73) bulunmuştur. Uzun dönem sağ kalımda oranı ise % 50 olarak bildirilmiştir (144).

LOH 1p/19q ile heterozigotluğun kaybı dengelenmemiş bir translokasyonu ile gerçekleşir ve kodelesyon astrositomlarda evre artışına neden olur. RT ve KT'ye cevapta prediktif, güçlü bir prognostik faktördür (139). Kromozom 19q'da ki bu kayıp; sekonder glioblastomda % 50-60 gözlenirken, primerde % 6 düzeyinde saptanmıştır (136). 1p/19q delesyonu, p53 mutasyonu ve EGFR amplifikasyonu ile ters düşerken, metilguanin metiltransferaz (MGMT) promotor metilasyonu ve izositrat dehidrogenaz (IDH1/2) mutasyonu ile birliktelik gösterir. Bu kodelesyonun yüksek evreli gliomlarda iyi prognosisla ilgili bir pronöral genekspresyon profili olduğu gösterilmiştir (145, 146)

Kitinaz benzeri protein (CHI3L1), GBM'de aşırı eksprese edilen bir gen ürünüdür ve yüksek serum seviyesi gliomun evresi, potansiyeli ve tümör yükü ile paralellik gösterir (147). Yaşlı hastalarda görülen aşırı ekspresyonu radyasyon direncine neden olmaktadır.

IDH 1/2 mutasyonu sekonder glioblastomda % 50-88 oranında görülen bu mutasyon primer grupta % 3-7 oranında saptanmıştır (148). IDH1 mutasyonu, bilinen klinik ve moleküler prognostik faktörlerden sonra sağ kalım ile güçlü bir ilişki içindedir (144).

MGMT, 207 amino asitten oluşan (24 kDa), enzim benzeri kk bir proteindir ve MGMT geni 10q26'da lokalizedir, MGMT, alkilleyici ajanların sebep olduğu DNA hasarını promotor bölgenin metilasyonu tamir ederek bu moleküllere karşı gelişen direnç mekanizmalarından birini oluşturmaktadır (149). Kanser hücrelerinde tedavi etkilerine karşı direnç geliştiebilmesine rağmen güncel çalışmalarda metilasyonun, RT ve KT'ye cevapta iyi bir prediktif marker olduğunu gösterilmiştir (139).



Şekil 5. Primer ve sekonder GBM gelişmesinde meydana gelen genetik değişiklikler literatür verilerine göre özetlenmiştir. (37, 10, 150, 151).

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

Çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TSU-11-3686 proje no'su ile desteklenmekte olup Etik Kurul Onay no 2011/02'dir.

Bu çalışma Nöroşirürji, Patoloji, Klinik Mikrobiyoloji ve Adli Tıp anabilim dallarının katkılarıyla gerçekleştirilmiş olup klinik, laboratuvar ve otopsi çalışma komponentlerini içeren multidisipliner retrospektif bir çalışmadır.

Çalışmada incelenen tümör dokusu örnekleri, opere edilen hastaların patoloji laboratuvarına gönderilen materyallerden elde edilen parafin kesitlerden oluşturulduğu için ve hastalara herhangi ek bir girişimsel işlem ve doku örnekleme yapılamayacağı için Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu (BGOF) düzenlenmesi öngörülmemiştir.

Kontrol grubu örnekleri hazırlanırken tümör ve enfeksiyon dışında farklı sebeplerden eksitus olarak kabul edilen bireylerin yakınlarından yapılan otopsilerinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı tarafından BGOF alındı.

3.1. Tümör ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Tümör Grubu (TG)'na Ocak 2007-Mart 2011 tarihleri arasında ERÜTF-NAD tarafından nöronavigasyon eşliğinde (Brainlab VV2, Brainlab; Kapellenstr 12, 85622 Feldkirchen, Germany; Şekil-8) opere edilen vakalardan GBM tanısı alan 30 erkek (% 60, median 50.7 yıl (4-76)), ve 20 bayan(%40, median 61,5 yıl (23-74)) toplam 50 hasta (median 58.8 yıl (4-76)) dahil edildi. Bu tümör her yaş grubunda ve her iki cinsiyette

görülebildiğinden çalışmamıza dahil edilen gerek hasta gerekse kontrol grubunda yaş ve cinsiyet sınırlaması yapılmadı.

TG mikroorganizma saptanmayan 38 hastadan oluşan TG-0 ve mikroorganizma saptanan 12 hastadan oluşan TG-1 grupları olarak iki alt gruba bölündü. TG içinde çalışmada incelenmesi planlanan değişkenler TG-0 ve TG-1 grupları arasında ayrıca istatistiksel analizler yapıldı.

TG'nda yaş, cinsiyet, yaşam durumu, rezeksiyon boyutları, radyolojik değerlendirmeleri ve performans durumları ilgili bölümlerde belirtilen sınıflama kriterlerine göre yapıldı.



Şekil 6. BrainlabVV2 nöronavigasyon cihazı (Brainlab VV2, Brainlab; Kapellenstr 12, 85622 Feldkirchen, Germany).

KG, Ocak 2012- Temmuz 2012 tarihleri arasında otopsileri yapılan vakalardan tümör ve enfeksiyon dışında farklı sebeplerden eksitus olarak kabul edilen 15 erkek (%71, median 40 yıl (22-66)) ve 6 bayan (%29, median 33 yıl (13-80)) olmak üzere toplam 21 vakadan (median 39 yıl (13-80)) oluşturuldu. Alınan beyin doku örnekleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda parafin bloklara gömülerek saklandı.

3.2. GBM Operasyonlarında Rezeksiyon Boyutlarının Sınıflandırılması

TG'na dahil edilen hastaların operasyonlarında tercih edilen rezeksiyon boyutları total/gross total rezeksiyon (0), %50 'den fazla subtotal (1),%50'den az subtotal rezeksiyon (2) ve stereotaksik biyopsi (3) olmak üzere 4 başlık altında sınıflandırıldı.

3.3. Tümör Ve Kontrol Gruplarından Elde Edilen Doku Örneklerinin Mikroorganizma Varlığı Açısından Pcr ile İncelenmesi

Deparafinize edilen tümör ve beyin dokusu örneklerinden elde edilen tümör hücre DNA'sı elde edilerek, hücre DNA'sı içerisinde Klinik Mikrobiyoloji Viroloji Laboratuvarında PCR yöntemiyle HSV-1,HSV-2, HCMV, EBV, Kızamık, PV, JCV, BKV, SV-40, Toksoplazma ve bakteriyel kontaminasyon (16 sRNA) genetik materyalleri Tablo 3'de belirtilen mikroorganizma tiplerine özgü hedefleri içeren kitlerle analiz edilen örneklerde 10 molekülden daha azını algılama sınırlamasıyla spesifiklik %100 'e yakınken sensitiflik yaklaşık %95 olarak kabul edilmek kaydıyla PCR testleriyle araştırıldı.

Tablo 3. Kullanılan kitlerin analiz edilen örneklere yönelik hedef bölgeleri (SRL Blood and Body fluids, Catalogue number: 3714, Version: 01, GTIN: 9343044000560)

#	Gene Symbol	Description
1	HSV1	Herpes simplex virüs 1 Glycoprotein D
2	HSV2	Herpes simplex virüs 2 Thymidine kinase
3	CMV	Cytomegalovirüs immediate early gene
4	EBV	Human herpesvirüs 4 nuclear antigen 1
5	Toxoplasma	B1 gene of Toxoplasma gondii
6	JCV	JC virüs
7	BKV	BK virüs VIP1 gene
8	16S	pan-bacterial 16S RNA
9	SPIKE	Artificial sequence for assay control

PCR yöntemiyle yapılan çalışmalar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Laboratuvarları'nda dışarıdan kit temin edilerek gerçekleştirildi.

3.3.1. Örneklerden Nükleik Asit Ekstraksiyonu

Doku örneklerinin parafin bloklarından kurtarılması (deparafinizasyon) işleminin ardından, PCR testlerinde kullanılmak üzere ihtiyaç olan DNA ekstraksiyonu için, manyetik parçacık teknolojisi kullanıldı (EZ1 Advanced, Qiagen – Almanya). DNA ekstraksiyonu işlemi için kullanılan protokol kartı: EZ1 DSP Virüs Card (V2.0, Qiagen – Almanya) ve kullanılan DNA ekstraksiyon kiti: EZ1 DSP Virüs Mini Kit (Qiagen – Almanya) idi. DNA ekstraksiyonu boyunca, üreticinin yönergeleri izlendi, seçilebilir parametrelerden, ekstraksiyona başlangıç volümü olarak 400µl, elüsyon volümü olarak ise 60µl seçildi.

3.3.2. Ekstraksiyonu Yapılan Örneklerden, HSV 1/2, CMV, EBV, toxoplasma, JCV, BKV ve Bakteriyel 16s RNA Geninin Gerçek Zamanlı PCR ile Saptanması

DNA ekstraksiyonunun ardından, ilk olarak örneklerden HSV1, HSV2, CMV, EBV, Toxoplasma, JCV, BKV ve bakteriyel 16S RNA geninin real time PCR ile aranmasına başlandı. Tüm etkenlerin, aynı anda tek bir örnekten saptanabilmesini sağlayan bir gerçek zamanlı multipleks PCR kiti (SRL Blood and Body fluids, AUS Diagnostics - Avustralya) ve kiti aplayan bir dizi cihaz (EasyPlex Pipetleme Robotu, AUS Diagnostics – Avustralya, RotorGene-6000, Corbett Research - Avustralya) kullanıldı. Cihazlardan ilki (EasyPlex Pipetleme Robotu, AUS Diagnostics – Avustralya), üreticinin yönergeleri doğrultusunda gerekli tüm kit reaktifleri, pipet uçları, ekstrakte edilen DNA örnekleri ile yüklenerek, ön-PCR işlemi ve PCR miks hazırlama işlemleri otomatik olarak tamamlandı. Ardından, PCR reaksiyonu hazırlanan örnekler, Real Time PCR cihazına (RotorGene- 6000, Corbett Research - Avustralya) yüklendi (Şekil 7). Yaklaşık 70 dakikalık Real Time PCR işleminin ardından, sonuçlar yazılım tarafından otomatik olarak analiz edildi.



Şekil 7. Real Time PCR cihazı (RotorGene- 6000, Corbett Research – Avustralya)

3.3.3. Ekstraksiyonu Yapılan Örneklerden, Kızamık Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR ile Saptanması

Kızamık virüsünün gerçek zamanlı PCR ile saptanması için, Geno Sen's Kızamık Real Time PCR Kit (Genome Diagnostics – Hollanda) kullanıldı. Doku örneklerinin parafin bloklarından kurtarılması (deparafinizasyon) işleminin ardından, PCR testlerinde kullanılmak üzere ihtiyaç olan RNA ekstraksiyonu için, manyetik parçacık teknolojisi kullanıldı (EZ1 Advanced, Qiagen – Almanya). Ekstrakte edilmiş olan örnek RNA'ları kullanılarak, üreticinin yönergeleri doğrultusunda PCR için gerekli olan pipetlemeler, aşağıdaki Tablo 4'deki değerlere göre manuel olarak yapıldı.

Tablo 4. Ekstraksiyonu Yapılan Örneklerden, Kızamık Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR ile Saptanmasında Kullanılan Pipetleme Tablosu

Reaksiyon Bileşeni	Volüm (µl)
Kızamık Super miks	7
Mg Solüsyonu	2,5
Internal Kontrol	0,5
Örnek DNA/Pozitif Kontrol/ Negatif Kontrol	15
TOPLAM:	25

Yapılan pipetlemenin ardından, hazırlanan PCR reaksiyon tüpleri, Real Time PCR cihazına (RotorGene-6000, Corbett Research - Avustralya) yüklendi. Real Time PCR reaksiyonu, aşağıdaki tablo-4'teki gibi gerçekleştirildi.

Tablo 5. Kızamık Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR işlemi aşamaları

Aşama	Isı (°C)	Süre	Döngü Sayısı
cDNA Sentez Aşaması	50°C	15 dk	1 Döngü
Enzim Aktivasyonu Aşaması	95°C	10 dk	1 Döngü
PCR Amplifikasyon Döngüsü	95°C 55°C 72°C	15 sn 20 sn* 15 sn	45 Döngü

(* Bu basamakta, FAM ve JOE moleküler problemlerinin okunması ile, amplifikasyon eğrilerinin dataları toplanmıştır.)

Çalışma tamamlandıktan sonra, analiz yapıldı ve sonuçlar kalitatif olarak elde edildi.

3.3.4. Ekstraksiyonu Yapılan Örneklerden, SV40 Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR ile Saptanması

SV40 virüsünün Real Time PCR ile saptanması için, Primer Design SV40 Real Time PCR Kit (Primer Design - İngiltere) kullanıldı. Doku örneklerinin parafin bloklarından kurtarılması (deparafinizasyon) işleminin ardından, PCR testlerinde kullanılmak üzere ihtiyaç olan RNA ekstraksiyonu için, manyetik parçacık teknolojisi kullanıldı (EZ1 Advanced, Qiagen – Almanya). Ekstrakte edilmiş olan örnek DNA'ları kullanılarak, üreticinin yönergeleri doğrultusunda PCR için gerekli olan pipetlemeler, Tablo 6'daki değerlere göre manuel olarak yapıldı.

Tablo 6. Ekstraksiyonu Yapılan Örneklerden, SV40 Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR ile Saptanmasında kullanılan Pipetleme Tablosu

Bileşen	Volüm (µl)
2X Master Miks	25
40 Primer-Probe Miks	1
İnternal Ekstraksiyon Kontrol Primer-Probe Mix	1
Örnek/Pozitif Kontrol/Su	10
İnternal Ekstraksiyon Kontrol DNA	0.5
Su	12.5
TOPLAM	50

Yapılan pipetlemenin ardından, hazırlanan PCR reaksiyon tüpleri, Real Time PCR cihazına (RotorGene-6000, Corbett Research - Avustralya) yüklendi. Real Time PCR reaksiyonu, Tablo 7'deki gibi gerçekleştirildi.

Tablo 7. SV-40 Virüsünün Gerçek Zamanlı PCR işlemi aşamaları

Aşama	Isı (°C)	Süre	Döngü Sayısı
Enzim Aktivasyonu Aşaması	95°C	10 dk	1 Döngü
Denatürasyon Basamağı	95°C	10 sn	50 Döngü
Bağlanma ve Uzama Basamağı	60°C	60 sn	

Çalışma tamamlandıktan sonra, analiz yapıldı ve sonuçlar kalitatif olarak elde edildi.

3.3.5. Radyolojik Görüntüleme

Görüntülemeler 1.5 Tesla Philips Gyroscan ve Philips Gyroscan intera (Europe: Philips Healthcare P.O. Box 10.000 5680 DA Best The Netherlands; United States: Philips Healthcare 3000 Minuteman Road Andover, MA 01810-1099) MR cihazları ile head-coil kullanılarak gerçekleştirildi.

Her hasta için her cihazda aynı görüntüleme sistemi, aynı sekans parametreleri kullanıldı. Her iki cihazda görüntü lokalizasyonu ve angülasyonunun aynı olmasına dikkat edildi. Benzer kesitlerden görüntü almak için tüm aksiyel görüntüleme çalışmaları inferior kallozal çizgiye paralel açlandırıldı. Tüm olgularda yapılan ilk kranyal MR incelemede aksiyel ve sagittal planda T1A spin echo, aksiyel ve koronal planda T2A turbo spin echo (TSE), aksiyel planda fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekansları ve gadolinyum 0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg) intravenöz (2 ml/sec) verilimini takiben (20.-120. saniyeler arasında) sırasıyla manyetizasyon transferli aksiyel, sagittal ve koronal T1 ağırlıklı spin echo sekanslar alındı.

Kitle ve ödem hacimleri; sagittal, aksiyel ve koronal planlarda alınan görüntülerde ölçülen geniş boyutlarının 0.523 katsayısı ile çarpılması ile hesaplandı.

Alınan görüntülerde, tümörün lokalizasyon, ödem, kitlenin orta hat şift etkisi, kontrast tutulum ve nekroz özellikleri aşağıda belirtilen sınıflama kriterlerine göre değerlendirildi.

Tümör lokalizasyon alanları temporal, frontal, paryetal, oksipital, orta hat-pineal ve serebellum olarak belirlendi. Birden fazla bölgenin tutulduğu durumlarda tümör kitlesinin daha çok olduğu bölgeler lokalizasyon alanı olarak değerlendirildi.

Tümörlerin fonksiyonel olarak etkili bölgelere yerleşim özellikleri fonksiyonel bölgeye uzak yerleşimli (1), fonksiyonel bölgeye komşu yerleşimli (2) ve fonksiyonel bölge yerleşimli (3) olmak üzere üç başlık altında sınıflandırıldı. Fonksiyonel alanlara yerleşim motor veya duyu korteksi, kalkarin fissür, görme ve konuşma merkezleri, korpus kallozum, kapsüla interna, bazal ganglionlar, beyin sapı ve dentat nukleus lezyonları olarak belirlendi. Fonksiyonel bölgeye uzak yerleşimli sınıfta frontal, temporal pol, parietookipital lob ve serebellar yerleşimli lezyonlar olarak kabul edildi.

Tümörün ödem özellikleri ödem olmaması (0), tümör hacminden daha küçük ödem mevcudiyeti (1), tümör ile ödem etkisinin yaklaşık olarak aynı hacimde olması (2) ve ödemin tümör hacminden daha büyük olması (3) şeklinde dört başlık altında sınıflandırıldı. Tümörün orta hat şift etkisi; kitle etkisi yok (0), 0.5 cm'den küçük orta hat şift etkisi (1), 0.5 -1 cm aralığında orta hat şift etkisi (2) ve 1 cm'den büyük orta hat şift etkisi (3) başlıkları altında sınıflandırıldı.

Tümörün kontrast tutulum özellikleri kontrast tutulumu yok (0), düşük orta derecede sinyal artışı (1), orta yüksek derecede sinyal artışı (2) ve kitlenin tamamının eşit kontrastlanması (3) başlıkları altında sınıflandırıldı.

Tümörün nekroz özellikleri nekroz yok (0), tümör hacminin %25'inden az nekroz mevcudiyeti (1) tümör hacminin %25-50 arasında nekroz mevcudiyeti (2) ve tümör volümünün %50'sinden fazla nekroz mevcudiyeti (3) başlıkları altında sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma yapılırken histopatolojik değerlendirme raporları da göz önünde bulunduruldu.

3.4. Performans Durumunun Değerlendirilmesi

GBM hastalarının erken post-op dönemde genel iyilik halinin ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde Karnofsky performans skalası tercih edildi (Tablo 8).

Tablo 8. Karnofsky performans skalası (152).

Performans Durumu	Puan
Normal, yakınması yok, semptom yok	100
Normal aktivitesini sürdürebilir, hastalığın birkaç semptomu veya bulgusu olabilir	90
Bazı zorluklarla beraber normal aktivitesini sürdürür, hastalığın minör bulgu ve belirtisi var	80
Kendine bakabilir, normal aktivite ve işini yapamaz	70
Gereksinimlerini karşılayabilir, nadir yardım gerekir biraz yardıma ihtiyaç duyar	60
Sıkça yardım ve tıbbi bakım gerekir	50
Özel bakım ve yardım gerekir	40
Hastane bakımı gerektirecek derecede sakat fakat ölüm riski yoktur	30
Çok hasta, hastanede aktif destek tedavisi gereksinimi vardır	20
Ölmek üzere	10
Ölüm	0

Bu performans skalası adını Dr. Karnofsky'den almaktadır (152).

3.5. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS 15.0 programı kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testleri kullanıldı. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında iki grup olduğunda Mann-Whitney U ve üç grubun karşılaştırılmasında Kruskal- Wallis varyans analizleri kullanıldı. Sayısal değişkenlerin arasındaki ilişkinin yönünü ve gücünü tespit edebilmek için Spearman rho korelasyon analizleri kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

TG ve KG 'nda HCMV, HSV1, HSV2, SV40 ve kızamık mikroorganizmalarına ait genetik materyal tespit edilmedi.

TG'nda 27 (%54) ve KG 'nda 12 (%57) vakada bakteriyel kolonizasyona ait 16s RNA tespit edildi. TG-KG ve TG-0- TG-1 pozitif saptanan mikroorganizmalarla bakteriyel kolonizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Onkogenik potansiyeli olan mikroorganizmaların genetik materyallerinin varlığının araştırılmasında TG ve KG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 9, $p<0.05$).

50 hastadan oluşan TG'da tümör doku örneklerin mikroorganizma varlığı açısından yapılan PCR testlerinde 12 (%24) hastanın tümör doku örneklerinde 4 farklı (3 EBV, 1 JCV, 4 BKV, 5 Toksoplazma) mikroorganizmaya ait toplam 13 genetik materyal saptanırken, kontrol grubunda saptanmaması istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 9, $p<0.05$). 1 olguda JCV ve Toksoplazma birlikte saptanmıştır.

TG-KG ve TG-0-TG-1 grupları arasında yaşam süresi ve tümör dokusu örneklerinde mikroorganizma varlığı açısından yapılan istatistiksel analizlerde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 9. Tümör Dokusu Grubu ve Kontrol Grubu doku Örneklerinde Onkojenik Potansiyeli Olan Mikroorganizmaların Genetik Materyallerinin Varlığı İlişkisinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		Mikroorganizma		P
		Olan Sayı (%)	Olmayan Sayı (%)	
Çalışma Grupları	Tümör Grubu	12(24)	38(76)	0.014
	EBV	3(6)		
	BKV	4(8)		
	JCV	1(2)		
	Toksoplazma	5(10)		
	Kontrol Grubu	0(0)	21(100)	

GBM olgularında BK virüs varlığının cinsiyet faktörü, rezeksiyon boyutu, yaşam durumu, pozitif saptanan diğer mikroorganizmalar ve radyolojik özelliklerle ilişkilerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo- 8).

Tümör dokusu içerisinde BKV genetik materyali saptanan hastalarda sağ kalım saptanmadı.

BKV varlığı ve bakteriyel kolonizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

BKV genetik materyalini içeren tümör dokularının alındığı hastaların yaşları 61, 33, 42 ve 41 idi. BKV genlerini içeren 4 hastadan 3'ü erkek, 1 tanesi bayan idi.

BKV genlerini içeren tümörlerden 1'i fonksiyonel alana uzak, 2'si komşu ve diğer 1 tümör ise fonksiyonel alana yerleşmişlerdi.

Tümör dokusu içerisinde BKV genlerini içeren 4 hastanın 1'inde kitlenin orta hat şift etkisi gözlenmezken, 2'inde 0.5-1 cm arası şift ve diğer bir hastada 1 cm'den daha fazla orta hat şifti saptandı.

2 hastada tümör hacminden küçük diğer 2 olguda ise tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Tablo 10. GBM Olgularında BK Virüs Varlığının Yaşam Durumu, Cinsiyet Faktörü, Rezeksiyon Boyutu, Pozitif Saptanan Diğer Mikroorganizmalar ve Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		BKV		p
		Yok sayı(%)	Var sayı(%)	
Yaşam durumu	Yaşayan	2(100)	0(0)	1.000
	Ölen	44(92)	4(8)	
JCV	Yok	45(92)	4(8)	1.000
	Var	1(100)	0(0)	
Toksoplazma	Yok	41(91)	4(9)	1.000
	Var	5(100)	0(0)	
16 s-RNA	Yok	22(96)	1(4)	0.614
	Var	24(89)	3(11)	
Lokalizasyon	Sol temporal	13(100)	0(0)	0.598
	Sağ temporal	10(91)	1(9)	
	Sağ frontal	2(100)	0(0)	
	Sol frontal	5(83.3)	1(16.7)	
	Sol paryetal	3(75)	1(25)	
	Sağ paryetal	2(67)	1(33)	
	Sol oksipital	2(100)	0(0)	
	Sağ oksipital	2(100)	0(0)	
	Ortahat, pineal	6(100)	0(0)	
	Serebellum	1(100)	0(0)	
Cinsiyet	Erkek	27(90)	3(10)	0.641
	Bayan	19(95)	1(5)	
Fonksiyonel Bölge Lokalizasyonu	Uzak	11(92)	1(8)	0.802
	Fonksiyonel bölgeye komşu	13(87)	2(13)	
	Fonksiyonel bölge	22(96)	1(4)	
Kitlenin Şift Etkisi	Yok	5(83)	1(17)	0.806
	0.5 cm↓	12(100)	0(0)	
	0.5-1 cm	18(90)	2(10)	
	1cm↑	11(92)	1(8)	
Ödem Hacmi	Yok	1(100)	0(0)	1.000
	Tümör hacminden↓	19(90.5)	2(9.5)	
	Tümör ile yaklaşık aynı hacimde	6(100)	0(0)	
	Tümör hacminden↑	20(91)	2(9)	
Kontrast	Düşük- orta derece sinyal artışı	24(96)	1(4)	0.609
	Orta yüksek derece sinyal artışı	22(88)	3(12)	
Nekroz	Tümör hacminin %25↓	7(100)	0(0)	0.110
	Tümör hacminin %25-50	19(100)	0(0)	
	Tümör hacminin %50↑	20(83)	4(17)	
Rezeksiyon	Total,gross total	32(91)	3(9)	1.000
	% 50↑ subtotal	14(93)	1(7)	
EBV	Yok	43(91.5)	4(8.5)	1.000
	Var	3(100)	0(0)	

Kontrast tutulumu açısından 3 hastada orta–yüksek derecede, 1 olguda düşük orta derecede sinyal artışı saptandı.

BKV genlerini içeren tümörlerin 2’si (%50) paryetal, 1’i frontal (%25) ve diğeri ise temporal lob (%25) yerleşimi göstermiştir. Temporale yerleşen tümör; TG’nda temporal yerleşimli tümörlerin (24) %4’ünü, frontal yerleşimli TG’nda frontal yerleşimli

tümörlerin (8) %13'ünü ve paryetale yerleşen 2 tümör iseTG'nda paryetal yerleşimli tümörlerin (7) %29'unu oluşturmuştur.

BKV geni içeren 4 olguda da nekroz oranı tümör hacminin %50' sinden fazla olarak tespit edilmiştir.

BKV varlığı ile EBV, JCV ve Toksoplazma varlıkları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

GBM olgularında cinsiyet faktörünün yaşam durumu, rezeksiyon boyutu, mikroorganizma tipleri ve radyolojik özelliklerle ilişkilerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. GBM Olgularında Cinsiyet Faktörünün Yaşam Durumu, Rezeksiyon Boyutu, Mikroorganizma Tipleri ve Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		Cinsiyet		P
		Erkek sayı(%)	Bayan sayı(%)	
Yaşam Durumu	Yaşayan	2(100)	0(0)	0.510
	Ölen	28(58)	20(42)	
JCV	Yok	29(59)	20(41)	1.000
	Var	1(100)	0(0)	
Toksoplazma	Yok	26(58)	19(42)	0.636
	Var	4(80)	1(20)	
16 s-RNA	Yok	12(52)	11(48)	0.451
	Var	18(67)	9(33)	
Lokalizasyon	Sol temporal	7(54)	6(46)	0.987
	Sağ temporal	6(54)	5(46)	
	Sağ frontal	1(50)	1(50)	
	Sol frontal	4(67)	2(33)	
	Sol paryetal	2(50)	2(50)	
	Sağ paryetal	2(67)	1(33)	
	Sol oksipital	2(100)	0(0)	
	Sağ oksipital	1(50)	1(50)	
	Ortahat, pineal	4(67)	2(33)	
	Serebellum	1(100)	0(0)	
Fonksiyonel Bölge Lokalizasyonu	Uzak	8(67)	4(33)	0.813
	Fonksiyonel bölgeye komşu	8(53)	7(47)	
	Fonksiyonel bölge	14(61)	9(39)	
Kitlenin Şift Etkisi	Yok	3(50)	3(50)	0.736
	0.5 cm↓	7(58)	5(42)	
	0.5-1 cm arası	14(70)	6(30)	
	1cm↑	6(50)	6(50)	
Ödem	Yok	1(100)	0(0)	0.911
	Tümör hacminden↓	13(62)	8(38)	
	Tümör ile yaklaşık aynı hacimde	4(67)	2(33)	
	Tümör hacminden↑	12(54.5)	10(45.5)	
Kontrast	Düşük- orta derece sinyal artışı	14(56)	11(44)	0.773
	Orta yüksek derece sinyal artışı	16(64)	9(36)	
Nekroz	Tümör hacminin %25↓	5(71)	2(29)	0.787
	Tümör hacminin %25-50	12(63)	7(37)	
	Tümör hacminin %50↑	13(54)	11(46)	
Rezeksiyon	Total,gross total	22(63)	13(37)	0.508
	% 50↑ subtotal	8(57)	6(43)	
	Stereotaksik biyopsi	0(0)	1(100)	
EBV	Yok	27(57)	20(43)	0.265
	Var	3(100)	0(0)	

GBM tanısı konulan ve sağ kalan 2 hasta da erkek cinsiyetliydi. JCV pozitif saptanan tek hasta erkek cinsiyetliydi. EBV saptanan 3 hasta erkek cinsiyetliydi.

BKV saptanan 4 hastadan 3'ü erkek diğeri bayan cinsiyetliydi. Toksoplazma pozitif saptanan 5 hastadan 4'ü erkek,1 tanesi bayan cinsiyetliydi. TG1 grubunda yer alan 12 hastada 10 'u erkek cinsiyetliydi.

GBM erkeklerde en sık temporal lob (13 hasta,%43) yerleşimliydi. Sonra sırasıyla frontal (5 hasta, %17), paryetal (4 hasta,%13) ve orta hat-pineal (4 hasta,%13),oksipital (3 hasta,%10) ve serebellar (1 hasta, %4) bölge yerleşimi izlendi.

Fonksiyonel bölgeye uzak yerleşen tümörlerin %67'si erkeklerde (8 hasta) izlenirken, komşu yerleşimlerde (8 hasta) bu oran %53 ve fonksiyonel alan yerleşiminde (14hasta) %61 olmuştur. Erkek olguların %46'si fonksiyonel alan (14 hasta), %27'si komşu(8 hasta) ve %27'si fonksiyonel alana uzak (8 hasta) yerleşim göstermiştir.

Ödem etkisi olmayan tek olgu erkek cinsiyette tespit edilmiştir. Erkek cinsiyette tümör hacminden küçük ödem (13 hasta) erkek cinsiyette tespit edilen tümör olgularının %43'ünü, tümör ile yaklaşık aynı hacimde olan (4 hasta) %13'ünü, tümör hacminden büyük ödem (12 hasta) % 40 ve ödem olmayan (1 hasta) %4'ünü oluşturmuştur.

Nekroz açısından değerlendirme yapıldığında erkek cinsiyette saptanan tümörlerin %43'ünde (13 hasta) tümör hacminde %50'den fazla, %40'ında (12 hasta) %25-50 arası ve geri kalan %17'sinde (5 hasta) %25'in altında nekroz saptandı.

Erkek olguların %73'üne (22 hasta) total/gros total rezeksiyon uygulanırken geri kalan %27'sine (8 hasta) %50'den fazla subtotal rezeksiyon uygulandı.

Bayan cinsiyette sağ kalım saptanmadı.

GBM bayanlarda benzer şekilde 11 hastada olmak üzere en sık temporal bölgeye (%55), sonra sırasıyla 3 hastada frontal (%15) ve 3 hastada paryetal (%15), 2 hastada orta hat-pineal (%10) ve 1 hastada oksipital(%5) bölgelere yerleşim göstermiştir.

Bayanlarda tümörlerin fonksiyonel alanlara yerleşim özellikleri incelendiğinde, tümörler 9 hastada (%45) fonksiyonel alana yerleşmişken, 7 hastada (%35) fonksiyonel alana komşu ve 4 hastada (%20) uzak yerleşim gözlemiştir..

Bayanlarda kitlenin orta hat şift etkisi değerlendirildiğinde 3 hastada (%15) şift yok, 5 hastada (%25) 0.5 cm'den küçük şift, 6 hastada (%30) 0.5-1 cm arası şift ve 6 hastada (%30) 1 cm'den büyük şift etkisi izlendi.

Bayanlarda 8 hastada (%40) tümör hacminden küçük ödem, 2 hastada (%10) tümör ile yaklaşık aynı hacimde ve 10 hastada %50 oranında tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Nekroz açısından değerlendirme yapıldığında; bayanlardan alınan tümör dokusunda 11 hastada (%55) %50'den fazla nekroz, 7 hastada (%35) tümör hacminin %25-50'si oranında ve 2 hastada (%10) tümör hacminin %25'inden küçük nekroz saptandı.

TG'na dahil edilen bayan hastaların %65'inde (13 hasta) total/gross total, %30'unda (6 hasta) %50'den fazla subtotal ve 1 hastada (%5) stereotaksik biyopsi uygulandı.

GBM tanısı konulan olgularda EBV virüs varlığının yaşam durumu ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 12, $p<0.05$). EBV saptanan 2 hasta çalışma süresince sağ kalmıştır ($p<0.05$).

Tablo 12'de görüldüğü gibi, EBV genetik materyali TG'da sadece erkek hastaların tümör dokusunda tespit edilmiştir.

Tümör lokalizasyonu ile tümör dokusunda EBV olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Bu anlamlılığa, diğer bölgelerde hiç saptanmamışken orta hat-pineal lokalizasyonunun % 50'sinde EBV pozitif bulunması sebep olmuştur. EBV pozitif tümörler orta hat bölgelerine derin yerleşim gösterme eğilimindedir.

EBV pozitif tümörler ödem hacmi yönünden incelendiğinde ise 3 hastanın 3'ünde de (%100) tümör hacminden küçük ödem izlendi.

EBV pozitif tümörler kontrastlanma açısından değerlendirildiğinde %100 oranında orta-yüksek sinyal artış özelliği göstermişlerdir.

EBV pozitif tümörler kitlenin şift etkisi açısından değerlendirildiğinde 1 hastada şift yok, 1 hastada 0.5 cm'den küçük ve diğer hastada ise 1cm'den büyük şift etkisi saptandı.

Tablo 12. GBM Olgularında EBV Varlığının Rezeksiyon Boyutu, Yaşam Durumu, Pozitif Saptanan Diğer Mikroorganizmalar ve Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		EBV		P
		yok sayı(%)	var sayı(%)	
Yaşam Durumu	Yaşayan	0(0)	2(100)	0.002
	Ölen	47(98)	1(2)	
JCV	Yok	46(94)	3(6)	1.000
	Var	1(100)	0(0)	
Tokso plazma	Yok	42(93)	3(7)	1.000
	Var	5(100)	0(0)	
16 s-RNA	Yok	23(100)	0(0)	0.240
	Var	24(89)	3(11)	
Lokalizasyon	Sol temporal	13(100)	0(0)	0.033
	Sağ temporal	11(100)	0(0)	
	Sağ frontal	2(100)	0(0)	
	Sol frontal	6(100)	0(0)	
	Sol paryetal	4(100)	0(0)	
	Sağ paryetal	3(100)	0(0)	
	Sol oksipital	2(100)	0(0)	
	Sağ oksipital	2(100)	0(0)	
	Ortahat, pineal	3(50)	3(50)	
	Serebellum	1(100)	0(0)	
Fonksiyonel Bölge Lokalizasyonu	Uzak	12(100)	0(0)	0.789
	Fonksiyonel bölgeye komşu	14(93)	1(7)	
	Fonksiyonel bölge	21(91)	2(9)	
Kitlenin Şift Etkisi	Yok	5(83)	1(17)	0.473
	0.5 cm↓	11(92)	1(8)	
	0.5-1 cm arası	20(100)	0(0)	
	1cm↑	11(92)	1(8)	
Ödem	Yok	1(100)	0(0)	0.162
	Tümör hacminden↓	18(86)	3(14)	
	Tümör ile yaklaşık aynı hacimde	6(100)	0(0)	
	Tümör hacminden↑	22(100)	0(0)	
Kontrast	Düşük- orta derece sinyal artışı	25(100)	0(0)	0.235
	Orta yüksek derece sinyal artışı	22(88)	3(12)	
Nekroz	Tümör hacminin %25↓	6(86)	1(14)	0.262
	Tümör hacminin %25-50	17(89.5)	2(10.5)	
	Tümör hacminin %50↑	24(100)	0(0)	
Rezeksiyon	Total, gross total	33(94)	2(6)	1.000
	% 50↑ subtotal	14(93)	1(7)	

EBV pozitif tümörler nekroz açısınan değerlendirdiğinde 1 hastada tümör hacminin %25'inden küçük, diğer 2 hastada ise tümör hacminin %25-50'si oranında nekroz izlendi.

EBV pozitif olguların 2'sinde total/gross total ezeksiyon diğerinde %50'den fazla subtotal rezeksiyon uygulandı.

GBM olgularında fonksiyonel olarak etkili bölgelere tümörün yerleşiminin, tümörün lokalizasyonu ile ilişkilerinin değerlendirilmesi istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 13, $p<0.05$). Tümör daha çok temporal loblara ve etkili alanlara yerleşmiştir.

Tablo 13. GBM Olgularında Fonksiyonel Olarak Etkili Bölgelere Tümörün Yerleşiminin Yaşam Durumu, Mikroorganizmalar, Tümör Lokalizasyonu ve Diğer Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		Fonksiyonel Bölge Lokalizasyonu			P
		Uzak sayı(%)	Etkili bölgeye komşu sayı(%)	Etkili bölge sayı(%)	
Yaşam Durumu	Yaşayan	0(0)	1(50)	1(50)	1.000
	Ölen	12(25)	14(29)	22(46)	
JCV	Yok	11(22)	15(31)	23(47)	0.240
	Var	1(100)	0(0)	0(0)	
Toksoplazma	Yok	11(24)	14(31)	20(45)	0.850
	Var	1(20)	1(20)	3(60)	
16 s-RNA	Yok	5(22)	5(22)	13(56)	0.360
	Var	7(26)	10(37)	10(37)	
Lokalizasyon	Sol temporal	0(0)	3(23)	10(77)	0.001
	Sağ temporal	7(64)	3(27)	1(9)	
	Sağ frontal	1(50)	0(0)	1(50)	
	Sol frontal	4(66)	1(17)	1(17)	
	Sol paryetal	0(0)	4(100)	0(0)	
	Sağ paryetal	0(0)	1(33)	2(67)	
	Sol oksipital	0(0)	0(0)	2(100)	
	Sağ oksipital	0(0)	1(50)	1(50)	
	Ortahat, pineal	0(0)	1(17)	5(83)	
	Serebellum	0(0)	1(100)	0(0)	
Kitlenin Şift Etkisi	Yok	1(17)	3(50)	2(33)	0.334
	0.5 cm↓	2(17)	4(33)	6(50)	
	0.5-1 cm arası	3(15)	6(30)	11(55)	
	1cm↑	6(50)	2(17)	4(33)	
Ödem	Yok	0(0)	0(0)	1(100)	0.277
	Tümör hacminden↓	4(19)	9(43)	8(38)	
	Tümör ile yaklaşık aynı hacimde	1(17)	0(0)	5(83)	
	Tümör hacminden↑	7(32)	6(27)	9(41)	
Kontrast	Düşük- orta derece sinyal artışı	5(20)	8(32)	12(48)	0.873
	Orta yüksek derece sinyal artışı	7(28)	7(28)	11(44)	
Nekroz	Tümör hacminin %25↓	1(14)	1(14)	5(72)	0.466
	Tümör hacminin %25-50	4(21)	5(26)	10(53)	
	Tümör hacminin %50↑	7(29)	9(38)	8(33)	

TG’da tümörler 50 hastanın 24’ünde (%48) hastada olmak üzere daha çok temporal loba ve 50 hastanın 23’ünde olmak üzere (%46) fonksiyonel alanlara yerleşim göstermektedir. Sol oksipital (%100), orta hat-pineal (%83) ve temporal (%77) bölgelere yerleşimli tümörlerde diğer bölgelerle karşılaştırıldığında fonksiyonel alana daha çok yerleşim saptanmıştır (Tablo 13).

TG’da fonksiyonel alana yerleşim gözlenen 23 hastadan 11’i temporal (%47), 5’i orta hat-pineal (%22), 3’ü oksipital (%13), 2’si parietal (%9), 2’si frontal (%9) bölge yerleşimlidir. TG’da en fazla sol temporalde fonksiyonel alana yerleşim gözlenmiştir.

Fonksiyonel alana komşu yerleşim gösteren tümörlerin 6’sı temporal (%40), 5’i parietal (%33) bölgelere daha çok yerleşim gözlenirken, diğer 4 hastada frontal (%6.7), oksipital (%6.7), orta hat-pineal (%6.7) ve serebellar (%6.7) bölgelere eşit yerleşim gözlemlendi.

Fonksiyonel alana uzak yerleşim gösteren 12 tümörden 7’sinde temporal (%58) bölgeye diğer 5’inde frontal bölgeye alanlara yerleşim gözlenmiştir.

TG-1 grubunda lokalizasyon ve fonksiyonel alanlara yerleşim yönünden yapılan analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Toksoplazma pozitif tümörler; fonksiyonel alana yerleşim açısından değerlendirildiğinde; aynı zamanda JCV pozitif olan tümör fonksiyonel alana uzak yerleşim gösterirken diğer 1 hastada komşu ve 2 hastada fonksiyonel alana yerleşim gözlenmiştir (Tablo 13). BKV pozitif olan hastaların 1 uzak, 2 komşu ve 1 fonksiyonel alana yerleşim gözlenmiştir (Tablo-8).

EBV pozitif olan hastaların 3’ü (%100) orta hat-pineal yerleşim gözlenmiştir. 1 sol lateral ventrikül, 1 sol talamik diğerin de sol pineal yerleşim gözlenmiştir ($p<0.05$, Tablo 12).

TG kitlenin şift etkisi açısından değerlendirildiğinde fonksiyonel alana uzak yerleşimli 12 hastadan 1’inde (%8) şift etkisi yok, 2’sinde (%17) 0.5 cm’den küçük şift, 3’ünde (%25) 0.5-1 cm arası saptanırken diğer 6’sında (%50) 1cm’den büyük ortahat şift etkisi saptandı (Tablo 13).

Fonksiyonel alana komşu yerleşimli 15 hastadan 3'ünde (%20) şift etkisi yok, 4'ünde (%27) 0.5 cm'den küçük şift, 6'sında (%40) 0.5-1 cm arası şift ve geri kalan 2 hastada (%13) 1cm'den fazla şift etkisi saptanmıştır.

Fonksiyonel alan yerleşimli 23 hastadan 2'sinde (%9) şift yok, 6'sında (%26) 0.5 cm'den küçük şift, 11'inde (%48) 0.5-1cm arası şift ve diğer 4'ünde (%17) 1 cm'den büyük orta hat şift etkisi saptandı.

Fonksiyonel alan yerleşimli tümör saptanan 1 hastada (%4) ödem saptanmadı. 8 hastada (%35) tümör hacminden küçük ödem, 5 hastada (%22) yaklaşık tümör ile aynı hacimde ve 9 hastada (%39) tümör hacminden büyük ödem saptandı (Tablo 13).

Fonksiyonel alana komşu yerleşimli tümör saptanan 15 hastanın 9'unda (%60) tümör hacminden küçük geri kalan %40'ında ise tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Fonksiyonel alana uzak yerleşimli tümör saptanan 12 hastadan 4'ünde (%33) tümör hacminden küçük, 1'inde (%9) yaklaşık tümör ile aynı hacimde ve 7'sinde (%58) tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Tümör hacminden küçük ödemi olan 21 tümörün 9'unun (%43) fonksiyonel alana komşu yerleşimli olduğu görüldü (Tablo 13).

Tümör ile yaklaşık aynı hacimde ödemi olan 6 tümörün 5'inin (%83) fonksiyonel alan yerleşimli olduğu görüldü (Tablo 13).

Tümör hacminden büyük ödemi olan 22 hastanın 9'unun (%41) fonksiyonel alan yerleşimli olduğu görüldü.

Tümörün kontrastlaması değerlendirildiğinde düşük orta derecede sinyal artışı gösteren 25 tümörün 12'sinin (%48) fonksiyonel alana yerleşimli olduğu görüldü. Orta yüksek derece sinyal artışı gösteren 25 tümörün 11'inin (%44) fonksiyonel alana yerleşimli olduğu görüldü.

Fonksiyonel alan yerleşimli tümörlerin kontrastlanması değerlendirildiğinde %52'sinde (23 hastanın 12'sinde) düşük orta derecede sinyal artışı, fonksiyonel alana komşu olanlarda %53'ünde (15 hastanın 8'inde) düşük orta derecede sinyal artışı ve uzak

yerleşimli olanların % 58'inde (12 hastanın 7'sinde) orta yüksek derecede sinyal artışı izlendi.

Tümör hacminin %25'inden az nekroz içeren 7 tümörün 5'inde (%72) fonksiyonel alan yerleşimi gözlemlendi.

Tümör hacminin %25-50 oranında nekroz içeren 19 tümörün 10'unda (%53) fonksiyonel alan yerleşimi gözlemlendi.

Tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz içeren 24 tümörün 9'unda (%38) fonksiyonel alana komşu yerleşim gözlemlendi.

Fonksiyonel alan yerleşimli 23 tümörün 10'unda (%43) tümör hacminin %25-50 'si oranında nekroz tipi saptandı.

Fonksiyonel alana komşu yerleşimli 15 tümörün 9'unda (%60) tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz tipi saptandı.

Fonksiyonel alana uzak yerleşimli 12 tümörün 7'sinde (%58) benzer şekilde ensik tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz tipi saptandı.

Tablo 14. GBM Olgularında Kitlenin Orta Şift Etkisinin Yaşam Durumu, Pozitif Saptanan Mikroorganizmalar, Rezeksiyon Boyutu ve Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		Kitlenin Şift Etkisi				P
		Yok sayı(%)	0.5 cm↓ sayı(%)	0.5-1 cm arası sayı(%)	1cm ↑ sayı(%)	
Yaşam Durumu	Yaşayan Ölen	1(50)	1(50)	0(0)	0(0)	0.238
		5(10)	11(23)	20(42)	12(25)	
JCV	Yok Var	6(12)	11(22)	20(41)	12(25)	0.600
		0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	
Toksoplazma	Yok Var	5(11)	9(20)	19(42)	12(27)	0.143
		1(20)	3(60)	1(20)	0(0)	
16 s-RNA	Yok Var	1(4)	6(26)	10(44)	6(26)	0.524
		5(19)	6(22)	10(37)	6(22)	
Lokalizasyon	Sol temporal	1(8)	5(38)	6(46)	1(8)	0.041
	Sağ temporal	2(18)	2(18)	3(27)	4(36)	
	Sağ frontal	0(0)	1(50)	1(50)	0(0)	
	Sol frontal	0(0)	0(0)	2(%33)	4(%67)	
	Sol parietal	0(0)	0(0)	4(100)	0(0)	
	Sağ parietal	2(67)	0(0)	1(33)	0(0)	
	Sol oksipital	0(0)	1(50)	1(50)	0(0)	
	Sağ oksipital	0(0)	0(0)	0(0)	2(100)	
	Ortahat-pineal	1(17)	3(50)	1(17)	1(17)	
	Serebellum	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)	
Ödem Hacmi	Yok	0(0)	0(0)	1(100)	0(0)	0.057
	Tümör hacminden↓	4(19)	9(43)	4(19)	4(19)	
	Tümör ile yaklaşık aynı hacimde	1(18)	1(18)	4(66)	0(0)	
	Tümör hacminden↑	1(5)	2(9)	11(50)	8(36)	
Kontrast	Düşük- orta derece sinyal artışı	3(12)	7(28)	13(52)	2(8)	0.062
	Orta yüksek derece sinyal artışı	3(12)	5(20)	7(28)	10(40)	
Nekroz	Tümör hacminin %25↓	0(0)	3(43)	3(43)	1(14)	0.635
	Tümör hacminin %25-50	3(16)	4(21)	9(47)	3(16)	
	Tümör hacminin %50↑	3(13)	5(21)	8(33)	8(33)	
Rezeksiyon	Total, gross total	5(14)	5(14)	17(49)	8(23)	0.163
	% 50↑ subtotal	1(7)	6(43)	3(21)	4(29)	
	Stereotaksik biyopsi	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	

GBM olgularında kitlenin orta hat şift etkisinin etkisinin tümörün lokalizasyonu ile ilişkilerinin değerlendirilmesi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 14).

TG’nda Sağ kalım bildirilen 2 hastadan 1’inde kitlenin şift etkisi izlenmezken diğer olguda 0.5 cm’den küçük orta hat şift etkisi izlendi (Tablo 14).

TG’nda JCV saptanan tek hastada 0.5 cm’den küçük orta hat şift etkisi izlendi

TG'nda Toksoplazma saptanan 5 hastadan 1'inde 0.5 cm'den küçük kitlenin orta hat şift etkisi izlenirken,3'ünde 0.5 cm'den küçük şift etkisi ve diğer 1 hastada ise 0.5-1 cm arası arası şift etkisi izlendi.

Sol temporal bölge yerleşimli tümörü olan 13 hastanın 1'inde kitlenin orta hat şift etkisi gözlenmezken, 5'inde 0.5 cm'den küçük, 6'sında 0.5-1 cm arasında ve diğer 1 hastada 1cm'den büyük orta hat şift etkisi gözlenmiştir (Tablo 14).

Sağ temporal bölge yerleşimli tümörü olan 11 hastanın 2'sinde kitlenin orta hat şift etkisi gözlenmezken, 2'sinde 0.5 cm'den küçük, 3'ünde 0.5-1 cm arasında ve diğer 4 hastada 1cm'den büyük orta hat şift etkisi gözlenmiştir.

Sağ frontal bölge yerleşimli tümörü olan 2 hastanın 1'inde 0.5 cm'den küçük ve diğer 1 hastada 0.5-1 cm arasında orta hat şift etkisi gözlenmiştir.

Sol frontal bölge yerleşimli tümörü olan 6 hastanın 2'sinde 0.5-1 cm arasında ve diğer 4 hastada 1cm'den büyük orta hat şift etkisi gözlenmiştir.

Sol paryetal yerleşimli tümörü olan 4 hastanın 4'ünde de 0.5-1 cm arasında orta hat şift etkisi gözlenmiştir (Tablo 14).

Sağ paryetal yerleşimli tümörü olan 3 hastanın 2'sinde kitlenin orta hat şift etkisi gözlenmezken diğer 1 hastada 0.5-1 cm arasında orta hat şift etkisi gözlenmiştir.

Sol oksipital bölge yerleşimli tümörü olan 2 hastanın 1'inde 0.5 cm'den küçük ve diğer 1 hastada 0.5-1 cm arasında orta hat şift etkisi gözlenmiştir.

Sağ oksipital yerleşimli tümörü olan 2 hastanın 2'sinde de 1cm'den büyük orta hat şift etkisi gözlenmiştir (Tablo 14).

Orta hat-pineal yerleşimli tümörü olan 6 hastanın 3'ünde 0.5 cm'den küçük orta hat şift hastası saptanırken,1'inde 0.5-1 cm arasında, 1'inde 1 cm'den büyük orta hat şifti saptandı. 1 hastada kitlenin orta hat şift etkisi gözlenmedi.

Serebellar yerleşimli tümörü olan tek hastada 0.5 -1 cm arasında orta hat şift etkisi gözlendi.

0.5 cm'den küçük şift etkisi yapan 12 tümörün 7'si en sık temporal bölgeye (%58.34); azalan sıklıkla 3'ü orta hat-pineal (%25), 1'i frontal (%8.34) ve diğer 1'inin oksipital (%8.34) bölgelere yerleştiği gözlemlendi (Tablo-12).

0.5-1 cm arası şift etkisi şift yapan tümörler en çok temporal bölgelere (20 hastanın 9'u, %45) yerleşim gösterirken azalan sıklıkla paryetal (20 hastanın 5'i, %25), frontal (20 hastanın 3'ü, %15), oksipital (20 hastanın 1'i, %5), orta hat –pineal (20 hastanın 1'i, %5) ve serebellar (20 hastanın 1'i, %5) bölgelere yerleşmiştir (Tablo-12).

1 cm'den büyük kitlenin şift etkisi yapan tümörler en çok (12 hastanın 5'i, %42) temporal bölgelere yerleşim gösterirken, azalan sıklıkla frontal (12 hastanın 4'ü, %33), orta hat- pineal (12 hastanın 2'si,%17) ve serebellar (12 hastanın 1'i,%8) bölgelere yerleşmişlerdir.

GBM olgularında kontrast tutulum şeklinin yaşam durumu, pozitif saptanan mikroorganizmalar, rezeksiyon boyutu ve diğer radyolojik özellikler ile İlişkilerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo-13).

TG'nda kontrast tutulumu olmayan ve tümörünün tamamının eşit kontrastlandığı bir tümör olgusu saptanmamıştır.

Sağ kalan iki hastada tümör kontrastlanması değerlendirildiğinde orta-yüksek derecede sinyal artışı saptanmıştır.

BKV pozitif tümörlerin kontrastlanması değerlendirildiğinde 1 olguda düşük orta derecede sinyal artışı izlenirken, 3 olguda orta yüksek derecede sinyal artışı izlendi (Tablo 10).

EBV pozitif tümörlerde 3 olguda da ortayüksek sinyal artışı izlendi (Tablo 12).

JCV pozitif tek olguda tümör kontrastlanma açısından değerlendirildiğinde düşük orta derecede sinyal artışı izlendi.

Toksoplazma pozitif tümörler değerlendirildiğinde 4 olguda düşük orta derecede sinyal artışı izlenirken,1 olguda orta yüksek derecede sinyal artışı izlenmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. GBM Olgularında Kontrast Tutulum Şeklinin Yaşam Durumu, Pozitif Saptanan Mikroorganizmalar, Rezeksiyon Boyutu ve Diğer Radyolojik Özellikler ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		Kontrast		P
		Düşük- orta derece sinyal artışı sayı(%)	Orta yüksek derece sinyal artışı sayı(%)	
Yaşam Durumu	Yaşayan	0(0)	2(100)	0.490
	Ölen	25(52)	23(48)	
JCV	Yok	24(49)	25(51)	1.000
	Var	1(100)	0(0)	
Toksoplazma	Yok	21(47)	24(53)	0.349
	Var	4(80)	1(20)	
16 s-RNA	Yok	13(57)	10(43)	0.571
	Var	12(44)	15(56)	
Lokalizasyon	Sol temporal	8(62)	5(38)	0.335
	Sağ temporal	6(54)	5(46)	
	Sağ frontal	2(100)	0(0)	
	Sol frontal	1(17)	5(83)	
	Sol parietal	3(75)	1(25)	
	Sağ parietal	2(67)	1(33)	
	Sol oksipital	1(50)	1(50)	
	Sağ oksipital	0(0)	2(100)	
	Ortahat, pineal	2(33)	4(67)	
	Serebellum	0(0)	1(100)	
Ödem	Yok	1(100)	0(0)	0.622
	Tümör hacminden↓	9(43)	12(57)	
	Tümör ile yaklaşık aynı hacimde	4(67)	2(33)	
	Tümör hacminden↑	11(50)	11(50)	
Nekroz	Tümör hacminin %25↓	4(57)	3(43)	1.000
	Tümör hacminin %25-50	9(47)	10(53)	
	Tümör hacminin %50↑	12(50)	12(50)	
Rezeksiyon	Total, gross total	18(51)	17(49)	0.754
	% 50↑ subtotal	6(43)	8(57)	
	Stereotaksik biyopsi	1(100)	0(0)	

Kontrastlanması düşük orta derecede sinyal artışı özelliği gösteren tümörlerin, 25 hastanın 14'ünde (%56) temporal, 5'inde (%20) parietal, 3'ünde (%12) frontal, 2'sinde (%8) orta hat- pineal ve 1 olguda (%4) oksipital alanlara yerleştiği gözlemlendi (Tablo 15).

Kontrastlanması orta yüksek derecede sinyal artışı özelliği gösteren tümörlerin, 25 hastanın 10'ünde (%40) temporal, 5'inde (%20) frontal, 4'ünde (16) orta hat-pineal, 3'ünde (%12) oksipital, 2'sinde (%8) parietal ve 1 olguda (%4) serebellar alanlara yerleştiği gözlemlendi.

Sol temporal yerleşimli 11 tümör'ün 6'sında (%54) düşük orta derecede sinyal artış özelliği gözlenirken, 5'inde (%46) orta-yüksek derecede sinyal artışı gözlemlendi.

Sağ frontal yerleşimli 2 tümörde (%62) de düşük orta derecede sinyal artış gözlemlendi.

Sol frontal yerleşimli 6 tümör'ün 1'inde (%17) düşük orta derecede sinyal artış özelliği gözlenirken, 5'inde (%83) orta-yüksek derecede sinyal artışı gözlemlendi.

Sol parietal yerleşimli 4 tümör'ün 3'ünde (%75) düşük orta derecede sinyal artış özelliği gözlenirken, 1'inde (%25) orta-yüksek derecede sinyal artışı gözlemlendi.

Sağ parietal yerleşimli 3 tümör'ün 2'sinde (%67) düşük orta derecede sinyal artış özelliği gözlenirken, 1'inde (%33) orta-yüksek derecede sinyal artışı gözlemlendi.

Sol oksipital yerleşimli 2 tümör'ün 1'inde (%50) düşük orta derecede sinyal artış özelliği gözlenirken, diğerinde orta-yüksek derecede sinyal artışı gözlemlendi.

Sol oksipital yerleşimli 2 tümörde de orta-yüksek derecede sinyal artışı gözlemlendi.

Orta hat-pineal yerleşimli 6 tümör'ün 2'inde (%33) düşük orta derecede sinyal artış özelliği gözlenirken, 4'ünde (%67) orta-yüksek derecede sinyal artışı gözlemlendi.

Serebellar yerleşimli tek tümörde orta-yüksek derecede sinyal artışı gözlemlendi.

Ödem özelliği göstermeyen tek olgunun kontrastlanması değerlendirildiğinde düşük orta derecede sinyal artışı izlendi.

Tümör hacminden küçük ödem özelliği gösteren 21 olgunun kontrastlanması değerlendirildiğinde 9'unda (%43) düşük orta derecede, diğer 12'sinde orta yüksek derecede sinyal artış özelliği izlendi.

Tümör hacminden küçük ödem özelliği gösteren 21 olgunun kontrastlanması değerlendirildiğinde 9'unda (%43) düşük orta derecede, diğer 12'sinde orta yüksek derecede sinyal artış özelliği izlendi.

Tümör ile yaklaşık aynı hacimde ödem özelliği gösteren 6 olgunun kontrastlanması değerlendirildiğinde 4'ünde (%67) düşük orta derecede, diğer 2'sinde (%33) orta yüksek derecede sinyal artış özelliği izlendi.

Tümör hacminden büyük ödem özelliği gösteren 22 olgunun kontrastlanması değerlendirildiğinde 11'inde (%50) düşük orta derecede, diğer 11'inde de orta yüksek derecede sinyal artış özelliği izlendi.

Kontrastlanması düşük orta derecede sinyal artış özelliği özellik gösteren 25 olgunun 11'inde (%44) tümör hacminden büyük ödem, 9'unda (%36) tümör hacminden küçük ödem, 4'ünde (%16) tümör ile yaklaşık aynı hacimde ödem saptanırken, diğer 1 ödem saptandı (Tablo-13).

Kontrastlanması orta yüksek derecede sinyal artış özelliği gösteren 25 olgunun 12'sinde (%48) tümör hacminden küçük ödem, 11'inde (%44) tümör hacminden büyük ödem ve 2 olguda (%89) tümör ile yaklaşık aynı hacimde ödem gözlemlendi.

Tümör hacminin %25'inden daha az nekroz içeren 21 olgudan 9'unda (%43) düşük orta derecede sinyal artışı saptanırken diğer 12 (%57) olguda orta yüksek derecede sinyal artışı saptandı.

Tümör hacmiyle yaklaşık aynı hacimde nekroz içeren 6 olgudan 4'ünde (%67) düşük orta derecede sinyal artışı saptanırken diğer 2 (%33) olguda orta yüksek derecede sinyal artışı saptandı.

Tümör hacminin %50'sinden daha fazla nekroz içeren 21 olgudan 9'unda (%43) düşük orta derecede sinyal artışı saptanırken diğer 12 (%57) olguda orta yüksek derecede sinyal artışı saptandı.

Kontrastlanması düşük orta derecede sinyal artış özelliği gösteren 25 olgunun 12'sinde (%48) tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz, 9'unda (%36) %25-50 arası nekroz ve 4'ünde (%16) %25'ten küçük nekroz saptandı.

Kontrastlanması orta yüksek derecede sinyal artışı gösteren 25 olgunun 12'sinde (%48) tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz, 10'unda (%40) %25-50 arası nekroz ve 3'ünde (%12) %25'ten küçük nekroz saptandı.

Kontrastlanması düşük orta derecede sinyal artış özelliği gösteren 25 olgunun 18'inde (%72) total/gross total rezeksiyon, 6'sında (%24) %50'den fazla subtotal rezeksiyon ve 1 olguda (%4) stereotaksik biyopsi uygulandı.

Kontrastlanması orta yüksek derecede sinyal artışı gösteren 25 olgunun 17'sinde (%68) total/gross total rezeksiyon uygulanırken gerikalan 8'inde (%32) %50'den fazla subtotal rezeksiyon uygulandı.

Tablo 16. GBM Olgularında Nekroz Derecesinin Yaşam Durumu, Mikroorganizma Varlığı, Rezeksiyon Boyutu ve Diğer Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		Nekroz			P
		Tümör hacminin %25↓ sayı(%)	Tümör hacminin %25-50 sayı(%)	Tümör hacminin %50↑ sayı(%)	
Yaşam Durumu	Yaşayan	0(0)	2(100)	0(0)	0.157
	Ölen	7(15)	17(35)	24(50)	
JCV	Yok	7(14)	19(39)	23(47)	1.000
	Var	0(0)	0(0)	1(100)	
Toksoplazma	Yok	7(15)	16(36)	22(49)	0.554
	Var	0(0)	3(60)	2(40)	
16 s-RNA	Yok	3(13)	8(35)	12(52)	0.925
	Var	4(15)	11(41)	12(44)	
Lokalizasyon	Sol temporal	2(15)	4(31)	7(54)	0.381
	Sağ temporal	2(18)	4(36)	5(46)	
	Sağ frontal	0(0)	0(0)	2(100)	
	Sol frontal	0(0)	3(50)	3(50)	
	Sol paryetal	0(0)	0(0)	4(100)	
	Sağ paryetal	0(0)	1(33)	2(67)	
	Sol oksipital	1(50)	1(50)	0(0)	
	Sağ oksipital	0(0)	1(50)	1(50)	
	Ortahat, pineal	2(33)	4(67)	0(0)	
	Serebellum	0(0)	1(100)	0(0)	
Ödem	Yok	1(100)	0(0)	0(0)	0.108
	Tümör hacminden↓	3(14)	9(43)	9(43)	
	Tümör ile yaklaşık aynı hacimde	2(33)	2(33)	2(34)	
	Tümör hacminden↑	1(5)	8(36)	13(59)	
Rezeksiyon	Total, gross total	5(14)	12(34)	18(52)	0.123
	% 50 ↓ subtotal	1(7)	7(50)	6(43)	
	Stereotaksik biyopsi	1(100)	0(0)	0(0)	

GBM olgularında nekroz derecesinin yaşam durumu, mikroorganizma varlığı, rezeksiyon boyutu ve diğer radyolojik özelliklerle ilişkilerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 16).

GBM olgularında çoğunlukla nekroz % 50'den fazladır (50 hastanın 24'ünde,%48). %25-50 arası nekroz %34 ve %25'ten az olanlar %14 olarak belirlendi (Tablo 16).

Çalışma süresince sağ kalan 2 hastanın tümör dokusu içerisindeki nekroz oranı %25-50 arasındaydı, diğer gruplarda sağ kalım tespit edilmedi (Tablo-8). Bu iki hastanın da tümör dokusu içerisinde EBV genetik materyali tespit edilmiştir. EBV saptanan, diğer ex olan hasta da nekroz %25'ten az olarak belirlenmiştir ve tümör hacminin %25'inden az olan grupta % 14'lük bir oranı temsil etmiştir (Tablo-14, Tablo-10). %25-50 nekroz grubunda EBV genetik materyali olan tümörler ise %12'lik bir oranı temsil etmiştir. %50'den fazla nekroz içeren tümörlerde EBV genetik materyali saptanmamıştır (Tablo 12).

JCV pozitif olan tümör dokusunda nekroz %50'den fazladır. (Tablo 16).

Toksoplazma varlığı saptana tümörlerden 3'ünde %25-50 ve 2'sinde tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz saptanmıştır. (Tablo-8). Toksoplazma olgularında %25'ten az nekroz saptanmamıştır.

Sol temporal bölgede yerleşen 13 tümörün 2'sinde (%15) tümör hacminin %25'inden az, 4'ünde (%31) tümör hacminin %25-50'si kadar saptanırken 7'sinde(%54) %50'den fazla nekroz saptandı.

Sağ temporal bölgede yerleşen 11 tümörün 2'sinde (%18) tümör hacminin %25'inden az, 4'ünde (%36) tümör hacminin %25-50'si kadar saptanırken 5'sinde (%46) %50'den fazla nekroz saptandı.

Sağ frontal yerleşimli 2 tümörün 2'sinde tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz saptandı.

Sol frontal yerleşimli 6 tümörün 3'ünde (%50) tümör hacminin %25-50'si kadar saptanırken, diğer 3'ünde (%50) tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz saptandı.

Sol paryetal yerleşimli 4 tümörün 4'ünde tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz saptandı.

Sağ paryetal yerleşimli 3 tümörün 1'inde (%33) tümör hacminin %25-50'si kadar saptanırken, diğer 2'sinde (%67) tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz saptandı.

Sol oksipital yerleşimli 2 tümörün 1'inde (%50) tümör hacminin %25'inden daha az saptanırken, diğerinde (%50) tümör hacminin % 25-50'si kadar nekroz saptandı.

Sağ oksipital yerleşimli 2 tümörün 1'inde (%50) tümör hacminin %25-50'si kadar saptanırken, diğerinde (%50) tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz saptandı.

Orta hat-pineal yerleşimli 6 tümörün 2'sinde (%33) tümör hacminin %25'inden daha az saptanırken, diğer 4'ünde (%50) tümör hacminin % 25-50'si kadar nekroz saptandı. Serebellum yerleşimli tek olguda tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz saptandı.

Tümör hacminin %25'inden az nekroz içeren tümörler en sık temporal bölgeye (%57) yerleşmişlerdir ve temporal bölgeye yerleşen tümörlerin %17'sini oluşturmuştur. Nekroz oranı arttıkça tümörün ödem miktarı da artmıştır.

Tümör hacminin %25-50'si kadar nekroz içeren 19 tümörün 8'i (%42) temporal bölgeye yerleşirken, 4'ü (%21) orta hat-pineal, 3'ü (%16) frontal, 2'si (%11) oksipital, 1'i (%5) paryetal ve diğer 1'i (%5) serebellar bölgelere yerleşmişlerdir. Sol paryetal ve sağ frontal yerleşimli tümörlerde bu tür nekroz görülmemiştir. (Tablo 16).

Tümör hacminin % 50'sinden fazla nekroz içeren 24 tümörün 12'si (%50) temporal bölgeye yerleşmiştir. Daha sonra azalan sıklıkla 6'sı (%25) paryetal, frontal (%21) ve oksipital (%4) bölgelere yerleşmişlerdir.

TG'nda sağ frontal(%4) ve sol paryetale (%8) yerleşen tümörlerin tamamında %50'den fazla nekroz saptandı (Tablo-8). %50'den fazla nekroz içeren tümörler değerlendirildiğinde orta-hat-pineal (6 hasta, %12), serebellar (1 hasta, %2) ve sol oksipital (1 hasta, %4) bölgelere yerleşen tümörlerin bu özelliği taşımadığı görüldü. (Tablo 16).

Ödem saptanmayan 1 hastada tümör hacminin %25'inden az nekroz vardı. (Tablo 16).

Tümör hacminden küçük ödem saptanan 3 tümörde (%14) tümör hacminin %25'inden daha az nekroz izlenirken, 9'unda (%43) tümör hacminin %25-50'si arasında nekroz ve diğer 9'unda (%43) da tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz izlendi.

Tümör hacmiyle yaklaşık aynı hacimde ödem saptanan 2 tümörde (%33) tümör hacminin %25'inden daha az nekroz incelenirken, 2'sinde (%33) tümör hacminin %25-50'si arasında nekroz ve diğer 2'sinde (%33) de tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz izlendi.

Tümör hacminden büyük hacimde ödem saptanan 1 tümörde (%5) tümör hacminin %25'inden daha az nekroz incelenirken, 8'inde (%36) tümör hacminin %25-50'si arasında nekroz ve diğer 13'ünde (%59) de tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz izlendi.

Nekroz oranı tümör hacminin %50'sinden fazla olan 24 tümörün 13'ünde (%54) tümör hacminden büyük, 2'sinde (%8) tümör ile aynı hacimde ve diğer 9'unda (%38) tümörden küçük ödem saptandı. Nekroz oranı tümör hacminin %50'sinden fazla olan grupta ödem özelliği göstermeyen tümör saptanmadı. (Tablo 16).

Total/gross total rezeksiyon uygulanan 35 hastanın 5'inde (%14) tümör hacminin %25'inden daha az nekroz saptanırken, 12 'sinde (%34) tümör hacminin %25-50'si arasında nekroz ve diğer 18'inde (%52) tümör hacminin %50'sinden daha fazla nekroz saptandı.

%50'den daha fazla subtotal rezeksiyon uygulanan 14 hastanın 1'inde (%7) tümör hacminin %25'inden daha az nekroz saptanırken, 7 'sinde (%50) tümör hacminin %25-50'si arasında nekroz ve diğer 6'sında (%43) tümör hacminin %50'sinden daha fazla nekroz saptandı.

Nekroz oranı tümör hacminin %25'inden az olan gruptaki 7 tümörün 5'inde (%71) total/gross total rezeksiyon tercih edildi. Bir (%14.5) tümörde %50'den fazla subtotal rezeksiyon, diğer tümörde de (%14.5) stereotaksik biyopsi uygulandı. (Tablo 16).

Stereotaksik biyopsi yapılan tek tümörde; tümör hacminin %25'inden az nekroz saptandı.

Nekroz oranı tümör hacminin %25-50'si arasında olan gruptaki tümörlerin %63'ünde 1 total/gross total rezeksiyon tercih edildi. Geri kalan %37'sinde %50'den fazla subtotal rezeksiyon uygulandı. (Tablo 16).

Nekroz oranı tümör hacminin %50'sinden fazla olan tümörlerin %75 'inde total/gross total rezeksiyon tercih edildi. %25'inde ise %50'den fazla subtotal rezeksiyon uygulandı. (Tablo 16).

Tablo 17. GBM Olgularında Ödem Hacminin Yaşam Durumu, Mikroorganizma Varlığı, Rezeksiyon Boyutu ve Tümör Lokalizasyon Bölgesiyle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		Ödem olma durumu				P
		Yok sayı(%)	Tümör hacminden↓ sayı(%)	Tümör ile ödem yaklaşık aynı hacimde sayı(%)	Tümör hacminden↑ sayı(%)	
Yaşam Durumu	Yaşayan	0(0)	2(100)	0(0)	0(0)	0.434
	Ölen	1(2)	19(40)	6(12)	22(46)	
JCV	Yok	1(2)	20(41)	6(12)	22(45)	0.560
	Var	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	
Toksoplazma	Yok	1(2)	18(40)	6(13)	22(45)	0.710
	Var	0(0)	3(40)	0(0)	2(40)	
16 s-RNA	Yok	1(4)	9(39)	2(9)	11(48)	0.721
	var	0(0)	12(44)	4(15)	11(41)	
Lokalizasyon	Sol temporal	1(8)	4(31)	2(15)	6(46)	0.902
	Sağ temporal	0(0)	6(55)	1(9)	4(36)	
	Sağ frontal	0(0)	1(50)	0(0)	1(50)	
	Sol frontal	0(0)	2(33)	0(0)	4(67)	
	Sol parietal	0(0)	1(25)	0(0)	3(75)	
	Sağ parietal	0(0)	0(0)	1(33)	2(67)	
	Sol oksipital	0(0)	1(50)	1(50)	0(0)	
	Sağ oksipital	0(0)	1(50)	0(0)	1(50)	
	Ortahat, pineal	0(0)	4(67)	1(17)	1(16)	
	Serebellum	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	
Rezeksiyon	Total, gross total	1(3)	13(37)	5(14)	16(46)	0.799
	% 50 ↑ subtotal	0(0)	7(50)	1(7)	6(43)	
	Stereotaksik biyopsi	0(0)	1(100)	0(0)	0(0)	

GBM olgularında ödem miktarının yaşam durumu, mikroorganizma varlığı, rezeksiyon boyutu ve tümör lokalizasyon bölgesiyle ilişkilerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 17).

Çalışma süresince sağ kalan 2 hastada (%4) tümör hacminden küçük ödem saptanmıştır. Diğer 48 hastanın 22'sinde (%45) tümör hacminden büyük, 19'unda (%40) tümör hacminden küçük, 6'sında (%13) tümörle yaklaşık aynı hacimde ödem saptanırken 1 olguda (%2) ödem saptanmadı.

JCV pozitif olan hastada tümör hacminden küçük ödem saptandı.

Toksoplazma pozitif 3 olguda tümör hacminden küçük ödem saptanırken diğer 2'sinde tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Ödem saptanmayan tek hastada tümör temporal bölge yerleşimliydi.

Sol temporal bölge yerleşimli 13 tümörün 1'inde (%8) ödem saptanmazken, 4'ünde (%31) tümör hacminden küçük, 2'sinde (%16) tümör ile yaklaşık aynı hacimde ve diğer 6'sında (%46) tümör hacminden büyük ödem saptandı (Tablo-15).

Sağ temporal bölge yerleşimli 11 tümörün 6'sında (%55) tümör hacminden küçük, 1'inde (%9) tümör ile yaklaşık aynı hacimde ve diğer 4'ünde (%36) tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Sağ frontal yerleşimli 2 tümörden 1'inde tümör hacminden küçük diğerinde tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Sol frontal yerleşimli 6 tümörden 2'sinde (%33) tümör hacminden küçük diğer 4'ünde (%67) tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Sol parietal yerleşimli 4 tümörden 1'inde (%25) tümör hacminden küçük diğer 3'ünde (%75) tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Sağ parietal yerleşimli 3 tümörden 1'inde (%33) tümör hacminden küçük diğer 2'sinde (%67) tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Sol oksipital yerleşimli 2 tümörün 1'inde tümör hacminden küçük diğerinde tümör ile yaklaşık aynı hacimde ödem saptandı.

Sağ oksipital yerleşimli 2 tümörden 1'inde tümör hacminden küçük diğerinde tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Orta hat-pineal bölge yerleşimli 6 tümörün 4'ünde tümör hacminden küçük, 1'inde (%17) tümör ile yaklaşık aynı hacimde ve diğerinde (%16) tümör hacminden büyük ödem saptandı(Tablo 17).

Serebellar yerleşimli tek tümörde tümör hacminden küçük ödem saptandı.

Tümör hacminden küçük ödem saptanan 21 hastanın tümör lokalizasyonları değerlendirildiğinde 10'unda (%47) temporal, 4'ünde (%19) orta hat-pineal, 3'ünde (%14) frontal, 2'sinde (%10) oksipital, 1'inde (%5) parietal ve diğer 1 olguda (%5) serebellar bölge yerleşimi saptandı (Tablo 17).

Tümör hacmi ile yaklaşık aynı hacme sahip ödem saptanan 6 hastanın tümör lokalizasyonları değerlendirildiğinde 3'ünde (%50) temporal, 1'inde parietal (%16.6), 1'inde oksipital (%16.6) ve diğer 1 olguda (16.6) orta hat-pineal bölge yerleşimi saptandı.

Tümör hacminden büyük ödem saptanan 22 hastanın tümör lokalizasyonları değerlendirildiğinde 10'unda (%45) temporal, 5'inde frontal (%23), 5'inde (%23), 1'inde orta hat-pineal (%4.5) ve diğer 1 olguda (%4.5) oksipital bölge yerleşimi saptandı.

Total/gross total rezeksiyon yapılan 35 tümörün 1'inde (%3) ödem saptanmazken, 13'ünde (%37) tümör hacminden küçük, 5'inde (%14) tümör ile aynı hacimde ve diğer 16'sında (%46) tümör hacminden büyük ödem saptandı (Tablo 17).

%50'den fazla subtotal rezeksiyon yapılan 14 tümörün 7'sinde (%50) tümör hacminden küçük ödem, 1'inde tümör ile yaklaşık aynı hacimde ve diğer 6'sında tümör hacminden büyük ödem saptandı.

Stereotaksik biyopsi yapılan tek olguda tümör hacminden küçük ödem saptandı.

Ödem saptanmayan tek olguda total/gross total rezeksiyon uygulandı (Tablo 17).

Tümör hacminden küçük ödem saptanan 21 olgunun 13'ünde (%62) total/gross total rezeksiyon, 7'sinde (%33) %50'den fazla subtotal rezeksiyon ve diğer 1 olguda (%5) stereotaksik biyopsi uygulandı.

Tümör ile yaklaşık aynı hacimde ödem saptanan 6 hastanın 5'inde (%83) total/gross total rezeksiyon diğer 1 olguda (%17) %50'den fazla subtotal rezeksiyon uygulandı.

Tümör hacminden büyük ödem saptanan 22 hastanın 16'sında (%73) total/gross total rezeksiyon uygulanırken diğer 6 hastada (%27) %50'den fazla subtotal rezeksiyon uygulandı (Tablo 17).

GBM olgularında rezeksiyon boyutu ile fonksiyonel bölge lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 18).

Yaşayan 2 olgunun birisinde total/gross total diğerinde %50'den fazla subtotal rezeksiyon tercih edilmiştir.

Tablo 18. GBM Olgularında Rezeksiyon Boyutunun Yaşam Durumu, Mikroorganizma Pozitifliği, Cinsiyet Faktörü ve Radyolojik Özelliklerle İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		Rezeksiyon		P
		Total, gross total sayı(%)	% 50↑ subtotal sayı(%)	
Yaşam Durumu	Yaşayan	1(50)	1(50)	1.000
	Ölen	34(71)	14(29)	
JCV	Yok	34(69)	15(31)	1.000
	Var	1(100)	0(0)	
Toksoplazma	Yok	33(73)	12(27)	0.305
	Var	2(40)	3(60)	
16 s-RNA	Yok	13(56.5)	10(43.5)	0.070
	Var	22(81.5)	5(18.5)	
Lokalizasyon	Sol temporal	8(62)	5(38)	0.377
	Sağ temporal	8(73)	3(27)	
	Sağ frontal	2(100)	0(0)	
	Sol frontal	5(83)	1(17)	
	Sol parietal	4(100)	0(0)	
	Sağ parietal	3(100)	0(0)	
	Sol oksipital	1(50)	1(50)	
	Sağ oksipital	1(50)	1(50)	
	Ortahat, pineal	2(33)	4(67)	
	Serebellum	1(100)	0(0)	
Fonksiyonel Bölge Lokalizasyonu	Uzak	10(83)	2(17)	0.005
	Fonksiyonel bölgeye komşu	14(93)	1(7)	
	Fonksiyonel bölge	11(48)	12(52)	
Kontrast	Düşük- orta derece sinyal artışı	18(72)	7(28)	1.000
	Orta yüksek derece sinyal artışı	17(68)	8(32)	
Kitlenin Şift Etkisi	Yok	5(83)	1(17)	0.063
	0.5 cm↓	5(42)	7(58)	
	0.5-1 cm arası şift	17(85)	3(15)	
	1cm↑	8(67)	4(33)	
Nekroz	Tümör hacminin %25↓	5(71)	2(29)	0.770
	Tümör hacminin %25-50	12(63)	7(37)	
	Tümör hacminin %50↑	18(75)	6(25)	
Cinsiyet	Erkek	22(73)	8(27)	0.547
	Kadın	13(65)	7(35)	

GBM nedeniyle operasyona alınan hastalarda daha çok total/gross total rezeksiyon (%70) tercih edilmiştir. Stereotaksik biyopsi yapılan olgu subtotal rezeksiyon grubuna dahil edilmiştir.

JCV pozitif saptanan olguda total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir.

Toksoplazma saptanan 5 olgudan 2'sinde total/gross total 3'ünde %50'den fazla subtotal rezeksiyon tercih edilmiştir.

TG'da total/gross total rezeksiyon operasyonunun 16'sı (%46) en çok temporal bölge yerleşimli tümörlerde uygulanmıştır. Total/gross total rezeksiyon sağ temporal yerleşimli olanlarda (11 tümörün 8'inde, %73), sol temporal yerleşimli tümörlere (13 tümörün 8'inde, %62) göre göre daha çok tercih edilmiştir.

Frontal bölge yerleşimli 8 tümörün 7'sinde (%87) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir. Total/gross total rezeksiyon sağ frontal yerleşimli olanlarda (2 tümörün 2'sinde, % 100), sol frontal yerleşimli tümörlere (6 tümörün 5'inde, %83) göre göre daha çok tercih edilmiştir (Tablo-16).

Parietal bölge yerleşimli 10 tümörün hepsinde total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir.

Oksipital bölge yerleşimli 4 tümörün 2'sinde (%50) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir. Total/gross total rezeksiyon sağ ve sol oksipital yerleşimli tümörlerde eşit oranda tercih edilmiştir.

Orta hat pineal yerleşimli 6 tümörün 2'sinde (%33) total /gross total rezeksiyon tercih edilirken 4'ünde (%67) subtotal rezeksiyon tercih edilmiştir.

Serebellar yerleşimli tümörde total/gross total rezeksiyon uygulanmıştır.

TG'da kontrastlanma özelliğine göre düşük orta derecede sinyal artışı gösteren 25 tümörün 18'inde (%72) total /gross total rezeksiyon tercih edilirken, 7'sinde (%28) %50'den fazla subtotal rezeksiyon tercih edilmiştir.

TG’da kontrastlanma özelliğine göre orta yüksek derecede sinyal artışı gösteren 25 tümörün 17’sinde (%68) total /gross total rezeksiyon tercih edilirken, 8’sinde (%32) %50’den fazla subtotal rezeksiyon tercih edilmiştir (Tablo 18).

TG’da total/gross total rezeksiyon uygulanan 35 tümörün 18’inde (%51,5) düşük orta derece de sinyal artışı izlenirken, 17’sinde (%48.5) orta yüksek derecede sinyal artışı izlenmiştir.

TG’da %50’den fazla subtotal rezeksiyon uygulanan 15 tümörün 7’sinde (%47) düşük orta derece de sinyal artışı izlenirken, 8’inde (% 53) orta yüksek derecede sinyal artışı izlenmiştir.

Fonksiyonel bölgeye uzak tümörlerde daha çok total/gross total rezeksiyon (%83) tercih edilmiştir (Tablo 18, $p<0.05$).

Fonksiyonel alanlara komşu yerleşimli tümörlerde total/gross total rezeksiyon (%93) tercih edilmiştir (Tablo 18, $p<0.05$).

Fonksiyonel alan yerleşimli tümörlerde daha çok subtotal rezeksiyon (%52) tercih edilmiştir (Tablo 18, $p<0.05$).

TG’da total/gross total rezeksiyon en çok fonksiyonel alanlara komşu olan tümörlerde uygulanırken (35 vakanın 14 ‘ünde, %40); subtotal rezeksiyon en çok fonksiyonel alan yerleşimli (%80) tümörlerde uygulanmıştır ($p<0.05$). (Tablo 12).

Kitlenin şift etkisinin olmadığı kabul edilen 6 hastadan 5’inde (%83) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir.

0.5 cm’den küçük şift yapan 12 olgudan 7’sinde (%58) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir.

0.5-1 cm şift yapan 20 olgudan 17 ‘sinde (%85) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir.

1 cm’den büyük şift yapan 12 olgudan 8’inde (%67) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir.

Total/gross total rezeksiyon yapılan 35 olgudan 5'inde (%14) orta hat şift etkisi saptanmazken, 5'inde (%14) 0.5 cm'den küçük orta hat şift etkisi, 17'sinde (%49) 0.5-1 cm orta hat şift etkisi ve diğer 8'inde (%23) 1 cm'den büyük orta hat şift etkisi tespit edilmiştir.

%50'den fazla subtotal rezeksiyon yapılan 15 olgudan 1'inde (% 6) orta hat şift etkisi saptanmazken, 7'sinde (%47) 0.5 cm'den küçük orta hat şift etkisi, 3'ünde (%20) 0.5-1 cm orta hat şift etkisi ve diğer 4'ünde (%27) 1 cm'den büyük orta hat şift etkisi tespit edilmiştir. Tümör hacminin %25'inden daha az nekroz içeren 7 olgu'dan 5'inde (%71) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir.

Tümör hacminin %25-50 si nekroz olan 19 olgudan 12'sinde (%63) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir.

Tümör hacinin %50'sinden fazla nekroz içeren 24 olgudan 18'inde (%75) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir.

Total/gross total rezeksiyon uygulanan 35 tümörün 5'i tümör hacminin %25'inden daha az nekroz içeren tümör olarak saptanırken, 12'si tümör hacmin %25-50 'si kadar nekroz içeren ve diğer 18'i de tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz içeren tümör olarak beklirlendi.

30 erkek olgudan 22 'sinde (%73), 20 bayan olgudan 13'ünde (%65) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir.

Total/gross total rezeksiyon uygulanan 35 hastanın 22'si (%63) erkek, 13'ü (%37) bayan idi.

%50'den fazla subtotal rezeksiyon yapılan 15 hastanın 8'i erkek (%53) diğer 7'si (%47) bayan idi.

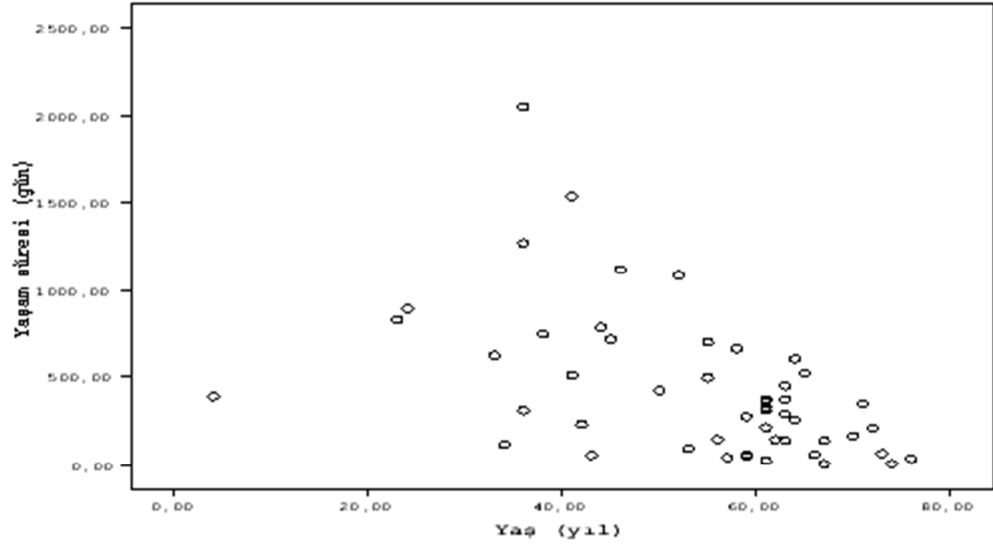
Tablo 19. GBM Olgularında Toksoplazma Varlığının Yaşam Durumu, JC Virüs ile Birlikte Saptanması ve Tümör Lokalizasyonu ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi

Değişkenler		Toksoplazma		P
		Yok sayı(%)	Var sayı(%)	
Yaşam Durumu	Yaşayan	2(100)	0(0)	1.000
	Ölen	43(90)	5(10)	
JCV	Yok	45(92)	4(8)	0.100
	Var	0(0)	1(100)	
16 s-RNA	Yok	21(91)	2(9)	1.000
	Var	24(89)	3(11)	
Lokalizasyon	Sol temporal	11(85)	2(15)	0.339
	Sağ temporal	10(91)	1(9)	
	Sağ frontal	1(50)	1(50)	
	Sol frontal	6(100)	0(0)	
	Sol paryetal	4(100)	0(0)	
	Sağ paryetal	3(100)	0(0)	
	Sol oksipital	1(50)	1(50)	
	Sağ oksipital	2(100)	0(0)	
	Ortachat, pineal	6(100)	0(0)	
	Serebellum	1(100)	0(0)	

GBM olgularında toksoplazma pozitifliğinin yaşam durumu, JCV varlığı ve tümör lokalizasyonu ile ilişkilerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 19).

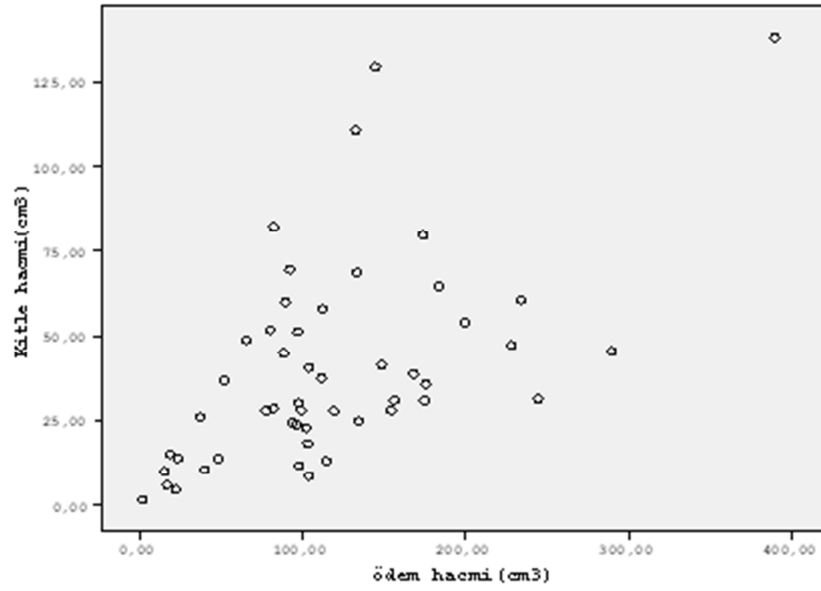
Toksoplazma saptanan tümörler en çok temporale sonra frontal ve oksipital bölgelere yerleşmişlerdir. Toksoplazma saptanan tümörlerin 3'ü fonksiyonel alana yerleşirken 1 olgu komşu, 1 olgu uzak yerleşmiştir. (Tablo 13)

Tanı konulan yaş ile yaşam süresi arasında negatif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20, $\rho = -0.55$ $p < 0.001$).



Şekil 8. 10 GBM olgularında yaş ve yaşam süresi arasındaki ilişki grafiği

Kitle hacmi- ödem hacmi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20, $\rho=0.53$ $p<0.001$).



Şekil 9. GBM olgularında kitle hacmi ve ödem hacmi arasındaki ilişki grafiği

Tablo 20. GBM Olgularında Hastaya Ait ve Tümöre Ait Değişkenler Arasındaki Bağımlılık (Korelasyon) Tablosu

Değişkenler	Yaş	Yaşam Süresi	Kitle Hacmi	Ödem Hacmi	Pre-op Karnofsky Performans Skoru	Post-op Karnofsky Performans Skoru	Kitlenin Şift Etkisi
Yaş p	1	rho=-0.55 <0.001	rho=-0.17 0.247	rho=0.10 0.479	rho=-0.18 0.222	rho=-0.15 0.296	rho=-0.014 0.925
Yaşam Süresi p	rho=-0.55 <0.001	1	rho=0.02 0.869	rho=0.10 0.484	rho=-0.05 0.975	rho=0.23 0.104	rho=0.17 0.242
Kitle Hacmi p	rho=-0.17 0.247	rho=0.02 0.869	1	rho=0.53 <0.001	rho=-0.39 0.005	rho=-0.49 <0.001	rho=0.55 <0.001
Ödem Hacmi p	rho= 0.10 0.479	rho=0.10 0.484	rho=0.53 <0.001	1	rho=-0.38 0.006	rho=-0.28 0.050	rho=0.73 <0.001
Pre-op Karnofsky Performans Skoru p	rho=-0.18 0.22	rho=-0.05 0.975	rho=-0.39 0.005	rho=-0.38 0.006	1	rho=0.61 <0.001	rho=-0.20 0.166
Post-op Karnofsky Performans Skoru p	rho=-0.15 0.296	rho=0.23 0.104	rho=-0.49 <0.001	rho=-0.28 0.049	rho=0.61 <0.001	1	rho=-0.16 0.259
Kitlenin Şift Etkisi p	rho=-0.01 0.925	rho=0.17 0.242	rho=0.55 <0.001	rho=0.73 <0.001	rho=-0.20 0.166	rho=-0.16 0.259	1

Bağıntı katsayısı (r) Anlam

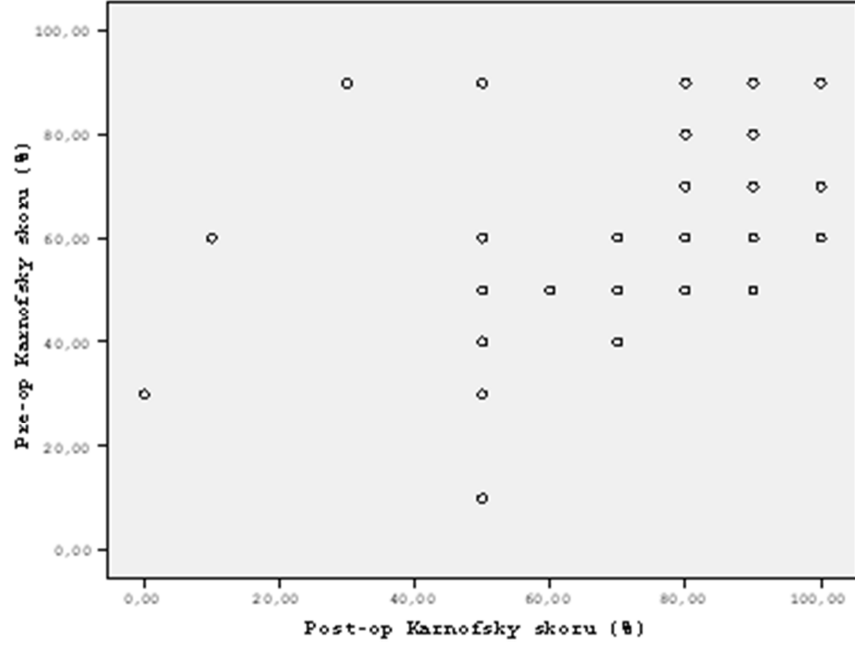
0-0.25 Hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki

0.25-0.50 Zayıf-orta derecede ilişki

0.50-0.75 İyi derecede ilişkili

0.75-1.00 Çok iyi derecede ilişkili

Tablo 20’de görüldüğü gibi, pre-op Karnofsky–post-op Karnofsky skorlamaları arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (rho=0.61 p<0.001).



Şekil 10. GBM olgularında pre-op ve post op Karnofsky Performans Skorları arasındaki ilişki grafiği

Tablo 20’de görüldüğü gibi, Kitle hacmi-postoperatif Karnofsky skorlaması arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=-0.49$ $p<0.001$).

Kitle hacmi- kitlenin orta hat şift etkisi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20, $\rho=0.55$ $p<0.001$).

Ödem hacmi-kitlenin orta hat şift etkisi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20, $\rho=0.73$ $p<0.001$).

Tablo 21 ‘e JCV dahil edilememiştir. JVC ait değerleri: Yaş: 41 yıl, Yaşam süresi: 1537gün, Kitle hacmi: 88.5 cm³, Ödemli Doku Hacmi: 121.98 cm³, pre-op KPS: 90, pre-op:65, şift: 4 mm

Tablo 21. GBM Olgularında Hastaya ve Tümöre Ait Değişkenler ile Pozitif Saptanan Mikroorganizmalar, Rezeksiyon Boyutu ve Tümörün Radyolojik Özellikleri Arasındaki Bağımlılık (Korelasyon) Tablosu

	Tokso plazma		Rezeksiyon		Kontrast		EBV		BKV		Cinsiyet	
Değişkenler	Yok n=46	Var n=4	Total,gross total n=35	% 50↑ subtotal n=15	Düşük- orta derece sinyal artışı n=25	Orta yüksek derece sinyal artışı n=25	Yok n=47	Var n=3	Yok n=46	Var n=4	Erkek n=30	Kadın n=20
Yaş (yıl)	59(4-76)	63.5(34-70)	58(4-76)	59(24-74)	61(4-76)	56(24-73)	59(4-76)	45(36-46)	59(4-76)	41,5(33-61)	51(4-76)	61,5(23-74)
Yaşam süresi (gün)	327(6-2048)	152.5(116-607)	361(25-2048)	255(6-1119)	274(8-2048)	372(6-1269)	312(6-2048)	719(310-1119)	318,5(6-2048)	410,5(232-627)	381(6-2048)	200,5(8-894)
Kitle hacmi(cm ³)	31.41 (1.57-138.20)	33.37(13.76-60.10)	30.92(4.60-138.20)	35.69(1.57-129.57)	30.14(6.01-82.24)	31.41(1.57-138.20)	30.97(4.60-138.20)	36.82(1.57-45.04)	33.55(1.57-138.20)	29.47(4.60-110.71)	37.78(1.57-138.20)	30.53(6.01-79.82)
Ödemli hacmi (cm ³)	103.09(2.21-389.15)	121.98(19.09-168.04)	97.90(15.47-389.15)	132.45(2.21-244.18)	97.46(15.47-183.39)	103.93(2.21-389.15)	103.93(15.47-389.15)	51.98(2.21-88.47) P=0.041	102.65(2.21-389.15)	105.00(22.29-156.16)	98.53(2.21-389.15)	103.51(15.47-244.18)
Pre-op Karnofsky performans skoru (%)	60(10-90)	80(60-90)	70(10-90)	50(30-90) P=0.024	60(30-90)	60(10-90)	60(10-90)	90(60-90)	60(10-90)	90(50-90)	60(10-90)	65(40-90)
Post-op Karnofsky performans skoru (%)	80(0-100)	65(50-100)	90(10-100)	60(0-100) P=0.013	80(10-100)	80(0-100)	80(0-100)	90(80-90)	80(0-100)	95(80-100)	80(0-100)	85(30-100)
Kitlenin şift etkisi (mm)	7,61(0-17)	4(0-9)	7,61(0-17)	7,36(0-15)	6,81(0-15)	8(0-17)	7,5(0-17)	3(0-12)	7,555(0-17)	7,25(0-11)	7,705(0-17)	6,5(0-15)

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Bold olan ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir.

Toksoplazma varlığı saptanan GBM olguları ortalama 7. dekatta bulgu verirken, en erken 4. dekatta bulgu vermiştir.

Toksoplazma varlığı saptanan GBM olgularında yaşam süresi ortalama 152.5 gün olarak belirlenirken, saptanmayan olgularda yaşam süresi 327 gündür. Bu durum istatistiksel olarak anlamsız değerlendirmesine rağmen klinik olarak anlamlıdır.

Toksoplazma saptanan tümörlerde pre-op KPS yükselirken TG-0 grubunda daha düşük bulunmuştur. Tokoplazma saptananlarda post-op KPS değerleri azalmıştır.

Toksoplazma saptanan olgularda kitlenin şift etkisi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değil, fakat olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha azdır.

Toksoplazma saptananlarda tümör hacmi TG0 grubuna göre daha fazla iken ve ödem hacmi ortalamaları EBV'dekilere benze şekilde saptanmayanlara göre daha azdır.

Total rezeksiyon uygulanan olgularda ortalama yaşam süresi daha uzun olarak belirlenmiştir.

Total rezeksiyon uygulanan hastalarda post-op karnofsky performans skorlarında subtotal yapılanlara göre istatistiksel olarak daha anlamlı yükselme saptanmıştır (Tablo-21, $p<0.05$).

Total rezeksiyon tercih edilen olgularda kitlenin şift etkisinin subtotal yapılanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Düşük-orta derecede kontrastlanan tümörlerde ortalama yaşam süresi orta-yüksek olanlara göre daha azdır.

Düşük-orta derecede kontrastlanan tümörlerle orta yüksek kontrastlanan tümörler karşılaştırıldığında ortalama kitle ve ödem hacimleri değerleri birbirine yakındır.

Kontrastlanma şeklinin pre-op ve post-op karnofsky skorları üzerinde belirgin bir etkisi saptanmamıştır.

Düşük-orta kontrastlanan tümörlerde kitlenin şift etkisi orta-yüksek kontrastlananlara göre büyüklük olarak %8 daha azdır.

EBV pozitif saptanan hastalar 5. dekada tanı alırken olmayanlar 6.dekadın sonuna doğru tanı almışlardır.

EBV pozitif saptanması ile yaşam süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmakla beraber olanlarda ortalama yaşam süresi olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha uzundur.

EBV pozitif olanlarda ortalama kitle hacmi olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesede yaklaşık %20 daha büyüktür.

EBV pozitif olmayanlarda ödem hacmi olanlara göre yaklaşık 2 kat büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

EBV pozitif tümörlerde pre-op karnofsky performans skoru olmayanlara göre daha yüksektir.EBV pozitif olmayanlarda post-op karnofsky skorunda yükselme görülürken pozitif olanlarda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

EBV pozitif olmayanlarda kitlenin şift etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen 2.5 kat daha büyüktür.

BKV pozitif olanlar 5.dekadın başında tanı alırken olmayanlar 6.dekadın sonuna doğru tanı almışlardır.

BKV pozitif olanlarda ortalama yaşam süresi olmayanlara göre yaklaşık %30 daha uzundur.

BKV pozitif olanlarda kitle hacmi olmayanlara göre yaklaşık %10 daha küçükken, ödem hacmi yaklaşık %2 daha büyüktür.

BKV pozitif olanlarda toksoplazma ve EBV pozitif olanlara benzer şekilde pre-op karnofsky skorları olmayanlar göre daha yüksektir.

BKV pozitif olanlarda post-op karnofsky skorlarında olmayanlara göre daha az yükselme gözlenirken en iyi post-op karnofsky skorları BKV pozitif olanlarda gözlenmiştir.

BKV pozitif olanlarda kitlenin şift etkisinin toksoplazma ve EBV pozitif olanlara benzer şekilde olmayanlara göre daha az olduğu gözlenmiştir. Kitlenin şift etkisindeki azalma toksoplazma ve EBV pozitif olanlarla kıyaslandığında çok daha az olarak belirlenmiştir. Kitlenin şift etkisi erkeklerde kadınlara göre %18 daha büyük olarak izlenmiştir. Erkekler sıklıkla 6.dekadda GBM tanısı, bayanlar 7.dekadda tanı almışlardır. Yaşam süresi erkeklerde bayanlara göre yaklaşık 2 kat daha uzun olduğu gözlenmiştir. Ortalama kitle hacmi erkeklerde daha büyükken, ortalama ödem hacmi bayanlarda daha büyüktür. Cinsiyet durumu ile karnofsky skorları arasında belirgin fark izlenmezken hem pre-op hem de post –op karnofsky skorları bayanlarda çok az yüksek olduğu izlendi.

Tablo 22. GBM Olgularında Hastaya ve Tümöre Ait Değişkenler ile Tümörün Radyolojik Özellikleri Arasındaki Bağımlılık (Korelasyon) Tablosu

Değişkenler	Nekroz			Fonksiyonel Bölge Lokalizasyonu		
	Tümör hacminin %25↓ n=7	Tümör hacminin %25-50 n=19	Tümör hacminin %50↑ n=24	Fonksiyonel bölgeye uzak n=12	Fonksiyonel bölgeye komşu n=15	Fonksiyonel bölge n=23
Yaş (yıl)	52(4-74)	59(24-76)	60(23-71)	58.5(33-65)	61(36-73)	59(4-76)
Yaşam süresi (gün)	310(8-1087)	289(35-1269)	337(6-2048)	471.5(213-1537)	146(25-2048)	310(6-1119)
Kitle hacmi (cm ³)	40.57(11.65-82.24)	28.00(1.57-129.57)	33.33(4.60-138.20)	30.95(10.46-138.2)	37.47(4.60-69.59)	31.41(1.57-129.57)
Ödem hacmi(cm ³)	97.46(65.88-104.13)	111.73(2.21-289.28)	118.19(15.47-389.15)	105.07(23.60-389.15)	80.14(15.47-227.77)	111.73(2.21-244.18)
Pre-op Karnofsky performans skoru (%)	90(30-90)	60(10-90)	60(30-90)	60(10-90)	80(50-90)	60(30-90)
Post-op Karnofsky performans skoru (%)	80(50-100)	80(30-100)	85(0-100)	85(50-100)	90(10-100)	80(0-100)
Kitlenin şift etkisi (mm)	6.81(1-12)	8(0-15)	7.5(0-17)	10.5(0-17)	5(0-14)	7.36(0-15)

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Bold olan ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir.

Tümör hacminin %25'inden küçük nekroz içerenler aynı dekadda olmakla beraber diğerlerine göre daha erken yaşta GBM tanısı almışlardır.

Tümör içindeki nekroz oranı ile yaşam süresi arasında belirgin farklılık izlenmedi (Tablo 22).

Tümör hacmi nekroz oranı tümör hacminin %25'inden küçük nekroz oranı içerenlerde daha büyük olarak saptanırken,%25-50 oranına nekroz içerenlerde daha küçük olarak izlenmiştir (Tablo 22).

Nekroz oranı arttıkça ödem hacmi artmış olarak izlendi (Tablo 22).

Nekroz oranı küçük olanlarda pre-op karnofsky skorları daha yüksek saptanmıştır.

Nekroz oranı daha az olanlarda post-op karnofsky skorları daha düşük saptanırken nekroz oranları daha yüksek olanlarda post-op karnofsky skorlarında belirgin yükselme izlenmiştir (Tablo 22).

Kitlenin şift etkisi en az tümör hacminin %25'inden az nekroz olan tümörlerde görülürken en fazla %25-50 oranında tümör içerenlerde görülmüştür (Tablo 22).

Yaş faktörünün fonksiyonel alana yerleşim ile ilişkisi yoktur.

Fonksiyonel alana uzak yerleşimli tümörlerde yaşam süresi komşu yerleşenlerin 3 katı, fonksiyonel alana yerleşenlerin 1.5 katı kadar daha uzun olarak belirlendi.

Fonksiyonel alan ve uzak yerleşimli tümörlerde ortalama kitle hacimleri birbirine yakinken, fonksiyonel alana komşu yerleşimli tümörlerde ortalama kitle hacminin %20 daha büyük olduğu gözlenmiştir.

Fonksiyonel alan yerleşimli tümörlerde tümörlerde ortalama tümör hacmi daha fazla iken komşu yerleşimli tümörlerde %27daha küçük olarak saptanmıştır.

Fonksiyonel alana komşu yerleşimli tümörlerde pre-op karnofsky skorları daha yüksekken uzak ve fonksiyonel alan yerleşimli tümörlerde daha düşüktür.

Fonksiyonel alana uzak yerleşimli tümörlerde karnofsky skorlarındaki yükselme uzak veya fonksiyonel alan yerleşimli olanlara göre daha fazladır.

Tablo 23. TG-O –TG-1 Grupları Arasında Yaşam Durumu, Cinsiyet, Rezeksiyon Boyutu ve Radyolojik Özelliklerin Karşılaştırılması

Değişkenler		Tümör grupları		p
		TG-O sayı(%)	TG-1 sayı(%)	
Yaşam durumu	Yaşayan	0(0)	2(100)	0.054
	Ölen	38(79)	10(21)	
16 s-RNA	Yok	20(87)	3(13)	0.180
	Var	18(67)	9(33)	
Lokalizasyon	Sol temporal	10(83)	2(17)	0.798
	Sağ temporal	9(82)	2(18)	
	Sağ frontal	1(50)	1(50)	
	Sol frontal	5(83)	1(17)	
	Sol paryetal	3(75)	1(25)	
	Sağ paryetal	2(67)	1(33)	
	Sol oksipital	1(50)	1(50)	
	Sağ oksipital	2(100)	0(0)	
	Ortahat, pineal	3(50)	3(50)	
	Serebellum	1(100)	0(0)	
Cinsiyet	Erkek	20(67)	10(33)	0.091
	Bayan	18(90)	2(10)	
Fonksiyonel Bölge	Uzak	10(83)	2(17)	0.834
Lokalizasyonu	Fonksiyonel bölgeye komşu	11(73)	4(27)	
	Fonksiyonel bölge	17(74)	6(26)	
Kitle Etkisi	Yok	3(50)	3(50)	0.264
	0.5 cm↓	8(67)	4(33)	
	0.5-1 cm	17(85)	3(15)	
	1cm↑	10(83)	2(17)	
Ödem	Yok	1(100)	0(0)	0.195
	Tümör hacminden↓	13(62)	8(38)	
	Tümör ile yaklaşık aynı hacimde	6(100)	0(0)	
	Tümör hacminden↑	18(82)	4(18)	
Kontrast	Düşük- orta derece sinyal artışı	20(80)	5(20)	0.741
	Orta yüksek derece sinyal artışı	18(72)	7(28)	
Nekroz	Tümör hacminin %25↓	6(86)	1(14)	0.824
	Tümör hacminin %25-50	14(74)	5(26)	
	Tümör hacminin %50↑	18(75)	6(25)	
Rezeksiyon	Total, gross total	28(80)	7(20)	0.471
	% 50↑ subtotal	10(67)	5(33)	

TG-0 ve TG-1 grupları arasında cinsiyet faktörü, yaşam durumu, yaşam süresi, rezeksiyon boyutu, mikroorganizma pozitifliği ve radyolojik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

TG-0 grubunda sağ kalım saptanmazken TG-1 grubunda 2 hastada (%13) sağ kalım saptanmıştır. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa çok yakın bir değer taşımaktadır. Çalışmada incelenen hasta sayısı arttırıldığında anlam kazanması nedeniyle istatistiksel olarak anlamsız fakat klinik açıdan önemlidir.

TG grubunda 30 erkek hastanın 20'si (%67) TG-0 grubunda yer alırken 10 hasta (%33) TG-1 grubunda yer almıştır. TG grubunda 20 bayan hastanın 18'i (%90) TG-0 grubunda yer alırken, 2 hasta (%10) TG-1 grubunda yer almıştır.

TG-0 grubunda yer alan 38 hastanın 20'si (%53) erkek, 18'i (%47) bayan cinsiyetliydi.

TG-1 grubunda yer alan 12 hastanın 10'u erkek (%83) diğer 2 hasta (%17) bayan cinsiyetliydi.

TG-0 grubunda erkek/bayan oranı=1.11/1 olarak tespit edilirken, TG-1 grubunda erkek/bayan oranı=5/1 olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır; fakat klinik olarak anlamlıdır. Androjen hormonlarının hücrel ve humoral bağışıklık üzerindeki etkileri gözden geçirilmelidir. Cinsiyetin zemin hazırladığı bağışıklık zaafiyeti tümörigenez basamaklarına katkıda bulunmuş olabilir mi?

Temporal bölgeye yerleşen 23 tümörün 19 'u (%82) TG-0 grubunda yer alırken, diğer 4'ü (%18) TG-1 grubunda yer almıştır.

Frontal bölgeye yerleşen 8 tümörün 6'sı (%75) TG-0 grubunda yer alırken, diğer 2'si (%25) TG-1 grubunda yer almıştır.

Parietal bölgeye yerleşen 7 tümörün 5'i (%71) TG-0 grubunda yer alırken 2'si (%29) TG-1 grubunda yer almıştır.

Oksipital bölgeye yerleşen 4 tümörün 3'ü (%75) TG-O grubunda yer alırken diğer 1 hasta (%25) TG-1 grubunda yer almıştır.

Orta hat-pineal yerleşimli 6 hastanın 3'ü (%50) TG-0 grubunda yer alırken, diğer 3'ü TG-1 grubunda yer almıştır.

Serebellar bölge yerleşimli tek hasta TG-0 grubunda yer almıştır.

TG-0 grubunda 38 vakanın 19'unda (%50) tümör temporal bölgelere yerleşmiştir. Bunu azalan sıklıkta olmak üzere frontal 6 (%16), Paryetal 5 (%14), oksipital ve orta hat- pineal eşit olarak 3 (%8) ve serebellar 1 (%3) bölgeler takip etmiştir.

TG-1 grubunda 12 tümörün 4'ü (%35) sol temporal bölgeye yerleşirken TG-0'dan farklı olarak ikinci olarak orta hat-pineal'e 3 (%25) yerleşim gözlenmiştir. Diğer 5 tümör frontale 2, paryetale 2 ve oksipital bölgeye 1 yerleşim gözlenmiştir.

TG-0 grubu TG-1 grubu ile karşılaştırıldığında daha çok sol temporal bölgeye yerleşme eğilimi gözlenmiştir (Tablo 22).

Fonksiyonel bölgeye uzak yerleşimli 12 tümörün 10'u (%87) TG-0 grubunda yer almıştır.

Fonksiyonel bölgeye komşu yerleşimli 15 tümörün 11'i (%73) TG-0 grubunda yer almıştır.

Fonksiyonel alan yerleşimli 23 tümörün 17'si (%74) TG-0 grubunda yer almıştır.

TG-0 grubunda yer alan 38 tümörün 17'si (%45) fonksiyonel bölgeye yerleşirken, 11'i (%29) fonksiyonel bölgeye komşu diğer 10'u (%26) fonksiyonel bölgeye uzak yerleşim göstermişlerdir.

TG-1 grubunda yer alan 12 tümörün 6'sı (%50) fonksiyonel bölge yerleşimliken, 4'ü (%33) fonksiyonel bölgeye komşu diğer 2'si (%17) ise fonksiyonel alana uzak yerleşim göstermişlerdir.

Orta hat şift etkisi göstermeyen 6 tümör TG-0 ve TG-1 grubunda eşit oranda görülmüştür.

0.5 cm'den küçük orta hat şift etkisi gösteren 12 tümörden 8'i (%67) TG-0 grubunda yer almıştır.

0.5-1 cm arası orta hat şift etkisi gösteren 20 tümörün 17'si (%85) TG-0 grubunda yer almıştır.

1 cm'den büyük orta hat şift etkisi gösteren 12 tümörün 10'u TG-0 grubunda yer almıştır.

TG-0 grubunda yer alan 38 hastanın 10'unda (%26) 1 cm'den fazla orta hat şift etkisi izlenirken, 17'sinde (%45) 0.5-1 cm arası, 8'inde (%21) 0.5 cm'den küçük orta hat şift etkisi izlenmiştir. 3'ünde (%8) kitlenin orta hat şift etkisi izlenmemiştir.

TG-1 grubunda yer alan 12 hastanın 2'sinde (%17) 1 cm'den fazla orta hat şift etkisi izlenirken, 3'ünde (%25) 0.5-1 cm arası, 3'ünde (%33) 0.5 cm'den küçük orta hat şift etkisi izlenmiştir. 3'ünde (%25) kitlenin orta hat şift etkisi izlenmemiştir.

Ödem saptanmayan tek olgu TG-0 grubunda yer almıştır.

Tümör hacminden küçük ödemi olan 21 tümörün 13'ü (%62) TG-0 grubunda yer almıştır.

Tümör ile yaklaşık aynı hacimde olan 6 tümörün 6'sı da TG-0 grubunda yer almıştır.

Tümör hacminden büyük ödem içeren 22 tümörün 18'i (%82) TG-0 grubunda yer almıştır.

TG-0 grubunda yer alan 38 hastanın 18'inde (%47) tümör hacminden büyük ödem saptanırken, 6'sında (%16) tümör ile yaklaşık aynı hacimde, 13'ünde (%34) tümör hacminden küçük ödem saptanmıştır. 1 hastada (%3) ödem saptanmamıştır.

TG- 1 grubunda yer alan 12 hastanın 4'ünde (%33) tümör hacminden küçük, diğer 8'inde (%67) tümör hacminden büyük ödem saptanmıştır.

Kontrastlanma özelliğine göre düşük orta derece sinyal artışı izlenen 25 hastanın 18'i (%72) TG-0 grubunda yer alırken diğer 7'si (%20) TG-1 grubunda yer almıştır.

Kontrastlanma özelliğine göre orta yüksek derece sinyal artışı izlenen 25 hastanın 20'si (%80) TG-0 grubunda yer alırken diğer 5'i (%20) TG-1 grubunda yer almıştır.

TG-0 grubunda yer alan 38 hastanın 20'sinde (%53) düşük orta derecede sinyal artışı izlenirken diğer 18'inde (%47) orta yüksek derecede sinyal artışı izlenmiştir.

TG-1 grubunda yer alan 12 hastanın 5'inde (%42) düşük orta derecede sinyal artışı izlenirken diğer 7'sinde (%58) orta yüksek derecede sinyal artışı izlenmiştir.

Her iki grupta nekroz mutlaka saptanmıştır.

Tümör hacminin %25'inden daha az nekroz içeren 7 tümörün 6'sı (%84) TG-0 grubunda yer alırken, 1'i (%17) TG-1 grubunda almıştır.

Tümör hacminin %25-50'si oranında nekroz içeren 19 tümörün 14'ü (%74) TG-0 grubunda yer alırken 5'i (%26) TG-1 grubunda yer almıştır..

Tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz içeren 24 tümörün 18'i (%75) TG-0 grubunda yer alırken, 6'sı TG-1 grubunda yer almıştır.

TG-0 grubunda yer alan 38 tümörün 18 'inde (%47) tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz saptanırken, 14'ünde (%37) tümör hacminin %25-50'si kadar, diğer 6'sında (%16) tümör hacminin %25'inden küçük tümör saptanmıştır.

TG-1 grubunda yer alan 12 tümörün 6 'sında (%50) tümör hacminin %50'sinden fazla nekroz saptanırken, 5'inde (%42) tümör hacminin %25-50'si kadar, diğer 1'inde (%8) tümör hacminin %25'inden küçük tümör saptanmıştır.

Total/gross total rezeksiyon yapılan 35 tümörün 28'i TG-0 grubunda yer almıştır.

%50'den fazla subtotal rezeksiyon yapılan 15 tümörün 10'u (%67) TG-0 grubunda yer almıştır.

TG-0 grubunda yer alan 38 hastanın 28'inde (%74) total/gross total rezeksiyon tercih edilirken diğer 10'unda %50'den fazla subtotal rezeksiyon tercih edilmiştir.

TG-1 grubunda yer alan 12 hastanın 7'sinde total/gross total rezeksiyon tercih edilirken diğer 5'inde (%42) %50'den fazla subtotal rezeksiyon tercih edilmiştir.

Tablo 24. TG-0 ve TG-1 Grupları Arasında Hastaya ve Tümöre Ait Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişkenler	Tümör Grupları		<i>P</i>
	TG-0 n=38	TG-1 n=12	
Yaş yıl	60(4-76)	43.5(33-70)	0.090
Yaşam Süresi gün	308(6-2048)	410.5(116-1537)	0.238
Kitle hacmi cm ³	33.55(6.01-138.2)	29.49(1.57-110.71)	0.388
Ödem hacmi cm ³	104.03(15.47 -389.15)	83.02(2.21-168.04)	0.054
Pre-op Karnofsky Skoru %	60(10-90)	90(50-90)	0.006
Post-op Karnofsky Skoru %	80(0-100)	85(50-100)	0.368
Kitlenin orta hat sift etkisi mm	7.9(0-17)	5.5(0-12)	0.119

TG-0 ve TG-1 gruplarının tanı aldıkları yaş değişkenlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. TG-1 grubunda yer alan hastalar 43.5 yaşta (33-70) tanı alırken, TG-0 grubunda 60 yaş (4-76) ortalamasıyla daha geç yaşlarda tanı almışlardır. Bu durum istatistiksel olarak anlamsız bulumıştır. p değerinin anlamlılığa yakınlığı da göz önünde bulundurularak klinik açıdan önemli kabul edildi.

TG-0 ve TG-1 gruplarının ortalama yaşam süreleri değişkenlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. TG-0 grubunda ortalama yaşam süresi ortalama 308 gün (6-2048) olarak belirlenirken, TG-1 grubunda 410.5 gün (116-1537) olarak belirlenmiştir. Yaşam süresinin TG-1 TG-0 grubundan 112.5 gün (%33) daha uzun olması istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur fakat klinik açıdan önemli kabul edildi.

TG-0 ve TG-1 gruplarının kitle hacimleri değişkenlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. TG-0 grubunda kitle hacmi ortalama 33.55 cm³ (6.01-138.20) olarak tespit edilirken, TG-1 grubunda kitle hacmi ortalama 29.49 (1.57-110.71) olarak tespit edilmiştir. TG-0 grubundaki tümörler TG-1 grubunda yer alan tümörlerden (%14) daha büyük kitle hacmine sahiptirler. Bu durum istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur, fakat klinik açıdan önemli kabul edildi.

TG-0 ve TG-1 gruplarının ödemli doku hacimleri değişkenlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. TG-0 grubunda ödemli doku hacmi hacmi ortalama 104.03 (15.47 - 389.15) olarak tespit edilirken, TG-1 grubunda kitle hacmi ortalama 83.02 (2.21 - 168.04) olarak tespit edilmiştir. TG-0 grubundaki tümörler TG-1 grubunda yer alan tümörlerden (%25) daha büyük ödemli doku hacmine sahiptirler. Bu durum istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur, fakat klinik açıdan önemli kabul edildi.

TG-0 ve TG-1 gruplarının pre-op Karnofsky performans skorlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Bu anlamlılığa TG-0 grubunda yer alan hastaların pre-op Karnofsky performans skor ortalaması 60 (10-90) puan iken TG-0 grubunda yer alan hastaların pre-op Karnofsky performans skor ortalamasının 90 (50-90) puan olması sebep olmuştur.

TG-0 ve TG-1 gruplarının pre-op Karnofsky performans skorlarının karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

TG-0 ve TG-1 gruplarının kitlenin orta hat şift etkisi karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Değişkenlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. TG-0 grubunda kitlenin orta hat şift etkisi 7.9 mm (0-17) olarak tespit edilirken, TG-1 grubunda ortalama 5.5 mm (0-12) olarak tespit edilmiştir. TG-0 grubundaki tümörler TG-1 grubunda yer alan tümörlerden (%43) daha büyük orta hat şift etkisine sahiptirler. Bu durum istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur, fakat klinik açıdan önemli kabul edildi.

Tablo 25. TG-0 Grubunda Hastaya ve Tümöre Ait Değişkenler ile Tümörün Radyolojik Özellikleri Arasındaki Bağımlılık (Korelasyon) Tablosu

TG-0 DEĞİŞKENLER	Yas (yıl)	Yasam Süresi (gün)	Pre-op	Post-op	Kitlenin		
			Karnofsky Skoru (%)	Karnofsky Skoru (%)	Orta Hat Şift Etkisi (mm)	Ödemli Doku hacmi (cm ³)	Kitle hacmi (cm ³)
Yas (yıl)	1	rho=-0.591	rho=-0.055	rho=-0.125	rho=-0.029	rho=-0.029	rho=-0.224
<i>P</i>		<0.01	0.744	0.456	0.864	0.862	0.177
Yasam Süresi (gün)	rho=-0.591	1	rho=-0.044	rho=0.236	rho=0.26	rho=0.202	rho=0.108
<i>p</i>	<0.01		0.792	0.154	0.115	0.224	0.517
Pre-op Karnofsky Skoru (%)	rho=-0.055	rho=-0.044		rho=0.686	rho=-0.146	rho=-0.262	rho=-0.405
<i>p</i>	0.744	0.792	1	<0.01	0.381	0.113	<0.05
Post-op Karnofsky Skoru (%)	rho=-0.125	rho=0.236	rho=0.686	1	rho=-0.115	rho=-0.213	rho=-0.466
<i>P</i>	0.456	0.154	<0.01		0.491	0.198	<0.01
Kitlenin Orta Hat Şift Etkisi (mm)	rho=-0.029	rho=0.26	rho=-0.146	rho=-0.115	1	rho=0.722	rho=0.521
<i>P</i>	0.864	0.115	0.381	0.491		<0.01	<0.01
Ödemli Doku hacmi (cm ³)	rho=-0.029	rho=0.202	rho=-0.262	rho=-0.213	rho=0.722	1	rho=0.471
<i>p</i>	0.862	0.224	0.113	0.198	<0.01		<0.01
Kitle hacmi (cm ³)	rho=-0.224	rho=0.108	rho=-0.405	rho=-0.466	rho=0.521	rho=0.471	1
<i>p</i>	0.177	0.517	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	

Bağıntı katsayısı (r)

Anlam

0-0.25

Hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki

0.25-0.50

Zayıf-orta derecede ilişki

0.50-0.75

İyi derecede ilişkili

0.75-1.00

Çok iyi derecede ilişkili

TG0 Tanı konulan yaş ile yaşam süresi arasında negatif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 23, rho=-0.591 p<0.01).

Tablo 23’de görüldüğü gibi, Pre-op Karnofsky–post-op Karnofsky skorlamaları arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur($\rho=0.686$, $p<0.01$).

Tablo 25’de görüldüğü gibi, Pre-op Karnofsky–kitle hacmi arasında negative yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=-0.686$, $p<0.05$).

Tablo 25’de görüldüğü gibi, Post-op Karnofsky–kitle hacmi arasında negative yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=-0.686$, $p<0.01$).

Ödemli doku hacmi –kitlenin orta hat şift etkisi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 23, $\rho=0.722$, $p<0.01$).

Ödemli doku hacmi –kitlenin hacmi arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 23, $\rho=0.471$, $p<0.01$).

Tablo 25’de görüldüğü gibi, Kitle hacmi-pre-op Karnofsky skorlaması arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=-0.405$, $p<0.05$).

Tablo 25’de görüldüğü gibi, Kitle hacmi-postoperatif Karnofsky skorlaması arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=-0.466$, $p<0.01$).

Kitle hacmi- kitlenin orta hat şift etkisi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 25, $\rho=0.521$, $p<0.01$).

Tablo 26. TG-1 Grubunda Hastaya ve Tümöre Ait Değişkenler ile Tümörün Radyolojik Özellikleri Arasındaki Bağımlılık (Korelasyon) Tablosu

TG-1 DEĞİŞKENLER	Yas (yıl)	Yasam Süresi (gün)	Pre-op Karnofsky Skoru (%)	Post-op Karnofsky Skoru (%)	Kitlenin Orta Hat Şift Etkisi (mm)	Ödemli Doku hacmi (cm ³)	Kitle hacmi (cm ³)
Yas (yıl)	1	rho=-0.109	rho=-0.395	rho=-0.025	rho=-0.406	rho=-0.081	rho=-0.319
<i>P</i>		0.737	0.204	0.938	0.191	0.803	0.313
Yasam Süresi (gün)	-0.109	1	rho=-0.138	rho=0.174	rho=-0.035	rho=-0.175	rho=-0.357
<i>p</i>	0.737		0.67	0.589	0.913	0.587	0.255
Pre-op Karnofsky Skoru (%)	-0.395	rho=-0.138	1	rho=0.388	rho=-0.038	rho=-0.288	rho=-0.175
<i>p</i>	0.204	0.67		0.212	0.907	0.364	0.586
Post-op Karnofsky Skoru (%)	-0.025	rho=0.174	rho=0.388	1	rho=-0.375	rho=-0.507	rho=-0.597
<i>P</i>	0.938	0.589	0.212		0.229	0.093	<0.05
Kitlenin Orta Hat Şift Etkisi (mm)	-0.406	rho=-0.035	rho=-0.038	rho=-0.375	1	rho=0.775	rho=0.711
	0.191	0.913	0.907	0.229		<0.01	<0.01
Ödemli Doku hacmi (cm ³) <i>p</i>	-0.081	rho=-0.175	rho=-0.288	rho=-0.507	rho=0.775	1	rho=0.706
	0.803	0.587	0.364	0.093	<0.01		<0.05
Kitle hacmi (cm ³)	-0.319	rho=-0.357	rho=-0.175	rho=-0.597	rho=0.711	rho=0.706	1
<i>P</i>	0.313	0.255	0.586	<0.05	<0.01	<0.05	

Bağıntı katsayısı (r)

Anlam

0-0.25

Hiç ilişki yok ya da çok zayıf ilişki

0.25-0.50

Zayıf-orta derecede ilişki

0.50-0.75

İyi derecede ilişkili

0.75-1.00

Çok iyi derecede ilişkili

TG1 Tablo 26’da görüldüğü gibi, Kitle hacmi-postoperatif Karnofsky skorlaması arasında negatif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=-0.597$, $p<0.05$).

Kitle hacmi- kitlenin orta hat şift etkisi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 26, $\rho=0.711$, $p<0.01$).

Kitle hacmi- ödemli doku hacmi arasında pozitif yönde iyi derecede anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 26, $\rho=0.706$, $p<0.05$).

Ödem hacmi- kitlenin orta hat etkisi arasında pozitif yönde çok iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 26, $\rho=0.775$, $p<0.01$).

5. TARTIŞMA

Kanser; son yıllarda insanların çevresel, ekonomik, sağlık şartlarındaki ilerlemelerle birlikte yaşam süresinin uzamasıyla bağlantılı olarak artış göstermektedir. Kanser, yaşlanma süreci içerisinde vücutta ve hücrelerde ortaya çıkan mutasyonların birikimi sonucunda çok basamaklı bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır (66, 69). Hücreye ait mutasyonların ortaya çıkması, yaşla birlikte onarım mekanizmalarının bozulması ve yavaşlamasıyla ilgilidir. Tek bir değişkenden ziyade birçok faktörün bir araya gelmesi kanserin ortaya çıkışını tetiklemektedir. Radyasyon, kimyasal ajanlar, mikrobiyolojik ajanlar ve yaşlanmanın oluşturduğu genlerdeki bozulmalar tümörigenezisi tetiklemektedir. Yapılmış olan birçok çalışmada virüslerin tümörigenezisi oluşturduğu gösterilmekle birlikte virüslerin tek başına bütün tümörleri oluşturduğunu iddia etmek mümkün değildir.

Viral enfeksiyonlar konak hücreleri için stresli bir ortam yaratabilirler ve birçok önemli düzenleyici proteinin indüksiyonuna yol açabilirler (120).

Deneyssel, klinik ve epidemiyolojik veriler malign gelişimin, bir hücre veya hücre grubu seviyesinde ortaya çıkan değişikliklerin, adım adım birikiminin bir sonucu olduğu göstermektedir. Bu değişiklikler zaman içerisinde birçok risk faktörünün de etkisiyle giderek artar. Risk faktörleriyle karşılaşma sıklığı, süresi, kişinin genetik yapısı ve yaşı da tümör oluşumu için önemli faktörlerdir. Bu değişkenler başlangıç aşamasından, malign gelişime uğramaya kadar geçen süreyi de belirler. Birçok kanser türünün geç yaşlarda ortaya çıkması da kanserin uzun yıllar boyunca biriken çok sayıda bozukluğu sonucu olarak geliştiğini düşündürür.

Enfeksiyöz kaynaklı tümör oluşumunda virüs gerekli ama tek başına yeterli değildir (3, 69). Virüsler genellikle neoplastik süreci başlatıcı rol oynar (2). İnsanlarda virüslerle ilişkili kanser oluşumunda virüs enfeksiyonu ile birlikte, kronik inflamasyon, sigara ve alkol kullanımı, aflatoksinlere maruz kalma çevresel gibi birçok risk faktörünün yol açtığı mutasyonların zemin hazırlaması da önemli rol oynamaktadır. (2, 3)

Biz çalışmamızda, tümörlerle ilişkili olduğu düşünülen sekiz virüs ve bir hücre içi parazitin tanımlayıcı genomlarının tümör hücre genomunda var olup olmadığı ile ilişkili çalışma planladık. Literatürde glioblastomlarla en güçlü ilişkisi olabilecek virüs, CMV olarak bildirilmiştir (94). Ancak bizim çalışmamızda elli vakanın hiçbirisinde CMV virüs genomuna rastlanmamıştır. Ayrıca HSV-1, HSV-2 ve SV-40 virüs genomlarında veya tanıtıcı gen ürünleri saptanmamıştır.

Literatürde CMV pozitif bildirilen çalışmalarda glioblastom hücre kültürlerinde yapıldığı gözlenmekte, bu da kültür esnasında kontaminasyon olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca virüs genomunun tümör hücre genomunda bulunmaması tümöregenesiste rol almadığı anlamına gelmeyebilir (94) Virüsün glial dokularda enfeksiyon yapmaksızın başka dokularda oluşturduğu enfeksiyonlara bağlı ortaya çıkan proteinlerin veya diğer maddelerin tümöregenesiste rol alması mümkündür. Bizim olgularımızda negatif olması tümöregenesiste rol almadığı anlamına gelmeyebilir. Daha geniş yapılacak prospektif çalışmalarda CMV sero pozitifliğinin de klinikte değişikliğe yol açıp açmadığı kontrol edilmelidir.

Tablo 7’de görüldüğü gibi onkojenik potansiyeli olan mikroorganizmaların genetik materyallerinin varlığının araştırılmasında GBM operasyon materyali ve otopsilerden elde olunan normal beyin dokusundan oluşturulan kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Bu anlamlılığa tümör grubunda 12 hastada sitopatik ve onkogenik etkileri olan mikroorganizmalara ait (toksoplazma (n=5), JCV (n=1, toksoplazma ile birlikte), BKV (n=4) ve EBV (n=3)) genetik materyal saptanırken kontrol grubunda mikroorganizma saptanmaması sebep olmuştur.

Glioma hücrelerinin oluşmasında altta yatan persistan astrositik veya endotelial hücre enfeksiyonu veya glial hücrelerin de novo enfeksiyonu sonrasında hücre siklus kontrol mekanizmalarında kazanılmış defektler nedeniyle olabileceği bildirilmiştir (4). GBM ve

diğer nöroepitelyal hücrelerin malign transformasyonu sıralı kazanılmış genetik değişikliklerin zemin hazırladığı çok basamaklı bir süreçtir (8). Saptanan bu mikroorganizmaların çok basamaklı ve çok faktörün rol aldığı tümörigenez genetik yollarını etkileyebileceği de bildirilmiştir (2, 3, 84, 112, 125, 133). Bu mikroorganizmaların genetik yollar üzerindeki olası etkileri TG-0/TG-1 gruplarının karşılaştırılmasından elde edilen bulgularla tartışılacaktır.

TG grubunda erkek cinsiyetli hastalar (6.dekadda) bayanlara göre (7.dekadda) daha erken yaşta tanı almışlardır. Erkek cinsiyette yaşam süresi bayanlara göre yaklaşık 2 kat daha uzun bulunmuştur. GBM olgularında erken yaşta tanı almak iyi bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Ortalama kitle hacmi erkeklerde daha büyükken, ortalama ödem hacmi bayanlarda daha büyüktür. Cinsiyet durumu ile karnofsky skorları arasında belirgin fark izlenmezken hem pre-op hem de post-op karnofsky skorları bayanlarda çok az yüksek olduğu izlendi. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamsız, fakat klinik açıdan önemli bulunmuştur (88-92). GBM ve cinsiyet faktörü ilişkilerinin daha geniş serilerde analiz edilmesinin uygun olduğu kanaatindeyiz.

Tablo 12’da görüldüğü gibi, GBM tanısı konulan olgularda tümör dokusu içinde EBV virüs varlığının yaşam durumu ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Bu anlamlılığa EBV saptanan 3 hastadan 2’sinin hasta çalışma süresince sağ kalması sebep olmuştur. Tümör lokalizasyon ile EBV olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Bu anlamlılığa diğer bölgelerde hiç saptanmamışken orta hat-pineal lokalizasyonunun % 50’ sinde EBV pozitif bulunması sebep olmuştur. EBV pozitif tümörler orta hatta yerleşme eğilimindedir.

EBV’ün virus-hücre, virus-host (konakçı) etkileşimleri ve lokalizasyon ile özellikleri TG-0/TG-1 gruplarının karşılaştırılmasından elde edilen bulgularla tartışılacaktır.

GBM olgularında fonksiyonel olarak etkili bölgelere tümörün yerleşiminin, tümörün lokalizasyonu ile ilişkilerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 11, $p<0.05$). Bu anlamlılığa tümörlerin daha çok temporal loba (%48) ve fonksiyonel olarak etkili alanlara (%46) yerleşim göstermesi ve EBV saptanan tümörlerin tamamının orta hat –pineal bölgeye ve fonksiyonel alanlara yerleşmesi (%87) sebep olmuştur. GBM’nin daha çok temporal loba (%48) ve fonksiyonel alanlara

yerleşim göstermesi bulgusu literatürle uyumlu bulunmuştur (8, 44, 45). Tümör grubunda ki 50 tümörün 1'i (%2) olgu posterior fossa, 6 (%12) olgu orta hat –pineal (derin yerleşimli) iken diğer 43 (%86) olgu serebral hemisferlerin kortikal ve subkortikal bölgelerine yerleşmiş olarak bulundu. Bu dağılım literatürde GBM için belirtilen lokalizasyon bölgeleriyle uyumludur (8). TG grubunda yer alan 50 tümörün 25'i sol hemisferde (% 50) yerleşmiştir.

GBM olgularında kitlenin etkisinin tümörün lokalizasyonu ile ilişkilerinin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo12, $p<0.05$). Bu anlamlılığa 50 tümörün 24'ünde (%48) temporal bölgelere yerleşim, 20'sinde (%40) 0.5-1 cm arasında orta hat şift etkisi saptanması, sol paryetal yerleşimli 4 tümörün tamamının 0.5-1 cm orta hat şift etkisi göstermesi sebep olmuştur. Sol paryetal yerleşimli tümörlerin 4'ünde de tümör hacminin % 50'sinden fazla nekroz saptanmasıyla da ilişkili olabilir. Gliomalarda nekroz miktarının artması tümörün evresini yükselten bir faktördür ve evre yükseldikçe tümörün malignitesinin ve agresifliğinin arttığı bilinmektedir (8, 10).

GBM olgularında rezeksiyon boyutunun fonksiyonel bölge lokalizasyonu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo16, $p<0.05$). GBM nedeniyle opere edilen hastalarda total rezeksiyon en çok fonksiyonel alanlara komşu olan tümörlerde uygulanırken (35 vakanın 14'ü, %40); subtotal rezeksiyon en çok fonksiyonel alan yerleşimli (15 vakanın 12'si, %80) tümörlerde uygulanmıştır (Tablo 10, $p<0.05$). Fonksiyonel alan yerleşimli tümörlerde 23 vakanın 12'sinde (%52) %50'den fazla subtotal rezeksiyon tercih edilirken diğer komşu veya uzak yerleşimli 27 vakanın 24'ünde (%89) total/gross total rezeksiyon tercih edilmiştir ($p<0.05$). Fonksiyonel alanlara komşu yerleşimli 15 tümörün 14'ünde (%93) total /gross total rezeksiyon uygulanmıştır. Bu duruma cerrahın fonksiyonel alanda daha az veya hiç nörolojik kayıp vermeme hedefi neden olmuştur (46, 47, 57).

Total rezeksiyon uygulanan olgularda uygulanmayanlara göre ortalama yaşam süresi daha uzun olarak belirlenmiştir (57). Total rezeksiyon uygulanan hastalarda post-op karnofsky performans skorlarında subtotal yapılanlara göre istatistiksel olarak daha anlamlı yükselme saptanmıştır (Tablo 21, $p<0.05$). Bu bulgular mevcut literatürle

uyumludur (46, 47). Total rezeksiyon tercih edilen olgularda kitlenin şift etkisinin subtotal yapılanalara göre daha fazla olduğu görülmüştür.

TG grubunda tanı konulan yaş ile yaşam süresi arasında negatif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20, $\rho=-0.55$ $p<0.001$). İleri yaşlı olgularda yaşam süresinin azalması literatürle uyumlu bulunmuştur (38, 47, 147). TG grubunda kitle hacmi-ödem hacmi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20, $\rho=0.53$ $p<0.001$).

TG grubunda kitle hacmi ve ödemli doku hacmi arttıkça kitlenin orta hat şift etkisinin artması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 20, $p<0.001$). TG grubunda, Tablo 18’de görüldüğü gibi, Pre-op KPS yüksek olanların post-op KPS yüksek olarak bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Kitle hacmi arttıkça pre-op KPS azalmıştır. Kitle hacminin artmasıyla hastanın performans skorlarının ve prognozunun olumsuz etkilenmesi literatürle uyumludur (50).

GBM kontrastlanma şeklinin gruplar üzerinde belirgin bir etkisi saptanmamıştır. Düşük–orta derecede kontrastlanan tümörlerde ortalama yaşam süresi orta-yüksek olanlara göre daha azdır. Düşük-orta derecede kontrastlanan tümörlerle orta yüksek kontrastlanan tümörler karşılaştırıldığında ortalama kitle ve ödem hacimleri değerleri birbirine yakındır.

Nekroz oranı arttıkça ödem hacmi artmış olarak izlendi (Tablo 22). Nekroz oranı küçük olanlarda pre-op karnofsky skorları daha yüksek saptanmıştır. Nekroz oranı daha az olanlarda post-op karnofsky skorları daha düşük saptanırken nekroz oranları daha yüksek olanlarda post-op karnofsky skorlarında belirgin yükselme izlenmiştir (Tablo 22).

Tümör içindeki nekroz oranı ile yaşam süresi arasında belirgin farklılık izlenmedi

Tümör hacmi nekroz oranı tümör hacminin %25’inden küçük nekroz oranı içerenlerde daha büyük olarak saptanırken, %25-50 oranına nekroz içerenlerde daha küçük olarak izlenmiştir (Tablo 22).

Fonksiyonel alana uzak yerleşimli tümörlerde yaşam süresi daha uzun olarak belirlenmesi literatürle uyumludur. Fonksiyonel alana uzak yerleşimli tümörlerde post-op karnofsky skorlarındaki yükselme fonksiyonel alan yerleşimli olanlara göre daha fazla olması literatürle uyumludur (47).

TG grubunda tanı konulan yaş ile yaşam süresi arasında negatif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20, $\rho=-0.55$ $p<0.001$). TG grubunda Kitle hacmi-ödem hacmi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20, $\rho=0.53$ $p<0.001$).

TG grubunda Kitle hacmi- kitlenin orta hat şift etkisi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20, $\rho=0.55$ $p<0.001$). TG grubunda Ödem hacmi-kitlenin orta hat etkisi arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 20, $\rho=0.73$ $p<0.001$). TG grubunda, Tablo 18’de görüldüğü gibi, pre-op Karnofsky-post-op Karnofsky skorlamaları arasında pozitif yönde iyi düzeyde anlamlı ilişki bulunmuştur ($\rho=0.61$ $p<0.001$).

Total rezeksiyon uygulanan olgularda uygulanmayanlara göre ortalama yaşam süresi daha uzun olarak belirlenmiştir. Total rezeksiyon uygulanan hastalarda post-op karnofsky performans skorlarında subtotal yapılanlara göre istatistiksel olarak daha anlamlı yükselme saptanmıştır (Tablo 21, $p<0.05$). Total rezeksiyon tercih edilen olgularda kitlenin şift etkisinin subtotal yapılanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Nekroz oranı arttıkça ödem hacmi artmış olarak izlendi (Tablo 22).

Nekroz oranı küçük olanlarda pre-op karnofsky skorları daha yüksek saptanmıştır.

Nekroz oranı daha az olanlarda post-op karnofsky skorları daha düşük saptanırken nekro oranları daha yüksek olanlarda post-op karnofsky skorlarında belirgin yükselme izlenmiştir (Tablo 22).

Tümör hacminin %25’inden küçük nekroz içerenler aynı dekadda olmakla beraber diğerlerine göre daha erken yaşta GBM tanısı almışlardır.

Tümör içindeki nekroz oranı ile yaşam süresi arasında belirgin farklılık izlenmedi (Tablo 22).

Tümör hacmi nekroz oranı tümör hacminin %25'inden küçük nekroz oranı içerenlerde daha büyük olarak saptanırken, %25-50 oranına nekroz içerenlerde daha küçük olarak izlenmiştir (Tablo 22).

Fonksiyonel alana uzak yerleşimli tümörlerde yaşam süresi komşu yerleşenlerin 3 katı, fonksiyonel alana yerleşenlerin 1.5 katı kadar daha uzun olarak belirlendi.

Fonksiyonel alan yerleşimli tümörlerde ortalama tümör hacmi daha fazla iken komşu yerleşimli tümörlerde %27 daha küçük olarak saptanmıştır.

Fonksiyonel alana komşu yerleşimli tümörlerde pre-op karnofsky skorları daha yüksekken uzak ve fonksiyonel alan yerleşimli tümörlerde daha düşüktür.

Fonksiyonel alana uzak yerleşimli tümörlerde post-op KPS yükselme uzak veya fonksiyonel alan yerleşimli olanlara göre daha fazladır (44, 45, 57).

TG-0 grubunda erkek/bayan oranı=1.11/1 olarak tespit edilirken, TG-1 grubunda erkek/bayan oranı=5/1 olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır; fakat klinik olarak anlamlıdır. Kadın seks hormonları immünostümölandır (92). Erkek seks hormonları ise immünosupresiftir (93). İntraselüler yerleşimli virüsler MHC 1 yüzey proteinlerinin gerek yapımını gerekse işlevselliğini azalttığında bu hücreleri MHC1-CD8+ aracılı hücrel immün mekanizmadan koruyacaktır (78). Gerek nöral gerekse glia hücrelerde MHC1 ekspresyonu bazal düzeylerde (89, 90). Erkek seksüel hormonlarının CD8+ T hücreler üzerinden hücrel immünite üzerindeki yanıtı, işlevsel MHC1 yüzey proteinlerinin varlığında optimal olacaktır (88, 91). İşlevsel MHC1 proteinlerin yokluğu veya azalması, aynı zamanda androjenlerin B hücrelerinin sayılarını azaltması erkek cinsiyeti bu virüslere ve onların genetik hasara yol açan proteinlerine karşı oldukça savunmasız hale getirebilir. Virüs–host etkileşimlerinde enfeksiyöz ajana avantaj sağlayabilir.

Literatürde GBM olgularında E/K=1.28 olarak bildirilmiştir ve farklı serilerde erkek cinsiyette biraz daha artış gösterilmiştir (8). TG-0 grubunda E/K= 1.11 iken, TG-1

grubundaki E/K =5/1 oranının görülmesinde yukarıda tanımladığımız mekanizma katkıda bulunmuş olabilir. Bu durumu aydınlatma için daha büyük hasta gruplarına, gerek deneysel gerekse moleküler çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda EBV virüs pozitifliği, elli hastadan üçünde görülmüştür. EBV'nin çalışmadaki hastalardan ikisinin yaşam durumunun sağ kalımla ilişkili olabileceği anlamlı bulunmuştur. Özellikle lokalizasyonla EBV'nin pozitif olması arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmiştir. EBV pozitifliği orta hat tutulumuyla ilişkili gözükmektedir. Aynı zamanda EBV pozitifliğinin tümör hacmiyle ödem hacmi arasında da ilişki izlenmiştir.

EBV pozitif saptanan hastalar 5.dekadda tanı alırken olmayanlar 6.dekadın sonuna doğru tanı almışlardır. EBV pozitif saptanması ile yaşam süresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmakla beraber olanlarda ortalama yaşam süresi olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha uzundur. EBV pozitif olanlarda ortalama kitle hacmi olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesede yaklaşık %20 daha büyüktür. EBV pozitif olmayanlarda ödem hacmi olanlara göre yaklaşık 2 kat büyük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.EBV pozitif tümörlerde pre-op karnofsky performans skoru olmayanlara göre daha yüksektir.EBV pozitif olmayanlarda post-op karnofsky skorunda yükselme görülürken pozitif olanlarda herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.EBV pozitif olmayanlarda kitlenin şift etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen 2.5 kat daha büyüktür. EBV virus-hücre, virus- host ilişkileri tanımlanmıştır ve EBV'nin gerek hücre gerekse dokuda büyümeye yol açması literatürle uyumludur (84).

Rekürren gılablastomlarda JCV virüsün pozitifliğiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da JCV virüs, bir hastada pozitif bulunmuş ancak aynı hastada toksoplazma pozitifliği de görülmüştür. JCV ve toksoplazma pozitif hastada görülen ödem, tümör hacminden küçüktür. JCV T-antijeninin, p53 ve pRb, p130, ve p107 gibi retinoblastoma protein ailesinin üyeleriyle etkileşime girdiği, ko-immünpresipitasyon çalışmalarıyla gösterilmiştir (116-119).

BKV pozitif olanlar 5.dekadın başında tanı alırken olmayanlar 6.dekadın sonuna doğru tanı almışlardır.BKV pozitif olanlarda ortalama yaşam süresi olmayanlara göre yaklaşık

%30 daha uzundur. BKV pozitif olanlarda kitle hacmi olmayanlara göre yaklaşık %10 daha küçükken, ödem hacmi yaklaşık %2 daha büyüktür. BKV pozitif olanlarda toksoplazma ve EBV pozitif olanlara benzer şekilde pre-op karnofsky skorları olmayanlar göre daha yüksektir. BKV pozitif olanlarda post-op karnofsky skorlarında olmayanlara göre daha az yükselme gözlenirken en iyi post-op karnofsky skorları BKV pozitif olanlarda gözlenmiştir. BKV pozitif olanlarda kitlenin şift etkisinin toksoplazma ve EBV pozitif olanlara benzer şekilde olmayanlara göre daha az olduğu gözlenmiştir. Kitlenin şift etkisindeki azalma toksoplazma ve EBV pozitif olanlarla kıyaslandığında çok daha az olarak belirlenmiştir. Kitlenin şift etkisi erkeklerde kadınlara göre %18 daha büyük olarak izlenmiştir.

Erkekler sıklıkla 6.dekadda GBM tanısı, bayanlar 7.dekadda tanı almışlardır. Yaşam süresi erkeklerde bayanlara göre yaklaşık 2 kat daha uzun olduğu gözlenmiştir. Ortalama kitle hacmi erkeklerde daha büyükken, ortalama ödem hacmi bayanlarda daha büyüktür. Cinsiyet durumu ile karnofsky skorları arasında belirgin fark izlenmezken hem pre-op hem de post-op karnofsky skorları bayanlarda çok az yüksek olduğu izlendi. BKV virus hücre ve host ilişkileri literatürde tanımlanmıştır. (112)

Literatürde daha önce bildirilmemiş olan glial tümör içerisinde toksoplazma geninin bulunabileceği, ilk defa bizim çalışmamızda tespit edilmiştir. Elli hastadan beşinde toksoplazma geni pozitif olarak bulunmuştur. Literatürde Fransa'da yapılmış bir çalışmada, toksoplazma gondi sero pozitifliğinin beyin kanserlerinde ölüm oranlarını arttırdığına dair bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada toksoplazma gondi ve beyin kanserli hastalarda elli beş yaşın üzerinde kanserle ilintili ölüm oranını arttırdığı anlamlı olarak bulunmuştur. Özellikle erkek nüfusta bu ilişki daha belirgindir.

Toksoplazma gondi enfeksiyonu, IL-10 seviyesini artırır. IL-10 immünsupresyona yol açar. Makrofajların aktivitesini azaltır. Bunu interferon gama aracılığıyla yapar. TNF alfa ve IL-12 parazitik invazyonda rol oynar. IL-12, IgE'yi baskılar. IFN gama artışı parazitin virölansı ve artmış apoptos ile paralel olarak artar (127).

Toksoplazma varlığı saptanan GBM hastaları ortalama 7. dekadda bulgu verirken, diğer en erken 4.dekadda bulgu vermiştir. Toksoplazma varlığı saptanan GBM olgularında yaşam süresi ortalama 152.5 gün olarak belirlenirken, saptanmayan olgularda yaşam

süresi 327 gündür. Bu durum istatistiksel olarak anlamsız değerlendirmesine rağmen klinik olarak anlamlıdır. Pre op karnofsky skorları toksoplazma saptananlarda (80 puan) saptanmayanlara (60 puan) göre daha yüksektir. Toksoplazma saptanmayan tümörlerde post-op karnofsky skorları yükselirken toksoplazma saptananlarda düşmüştür. Toksoplazma saptanan olgularda kitlenin şift etkisi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değil, fakat olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha azdır. Toksoplazma saptanarlarda tümör hacmi ve ödem hacmi ortalamaları saptanmayanlara göre daha azdır. Toksoplazma saptanan olgularda kitlenin şift etkisi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değil, fakat olmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha azdır. Doku hasarı MSS içine lökositlerin göçü kolaylaştırmak için endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda bozulmalara yol açar. Beyin ödeminin amacı, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bozularak lökositlerin beyin dokusu içine girişini kolaylaştırmaktır. Merkezi sinir sistemi lenf drenajından yoksun olmasına rağmen, Virchow-Robin aralıklarından BOS la birlikte servikal lenf nodlarına drene olur. (TGF- β) ve (VEGF), T cell hücre proliferasyonunu ve sitotoksik fonksiyonu inhibe eder. VEGF dentritik hücrelerin olgunlaşmasını engeller (28). Toksoplasma VEGF salgılanmasını azaltır (132). Glioblastomada vücudun oluşturacağı immün cevabı zayıflatır. Toksoplasma enfeksiyonu fare serebral iskemisinde enfarkt alanını azaltmaktadır (128). Toksoplasma antiviral etkili interferon benzeri bir madde üretir (129).

Toksoplazmanın akciğer kanseri, meme tümörü, lösemi ve indüklenebilen tümörlerin seyrini yavaşlattığı bildirilmiştir (130). Toksoplasmanın akciğer kanseri, meme tümörü, lösemi ve indüklenebilen tümörlerin seyrini yavaşlattığı bildirilmişse de (130); beyin kanserlerinde mortalitenin toksoplazma seroprevalansı ile arttığı ve erkek cinsiyetin bu durmdan daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (131). Bizim çalışmamızda T. Gondi geni saptadığımız hastalar yaşam süresi olmayanlara göre % 50 daha azdır ve Vittecoq ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarıyla uyumludur (131).

TG-0 grubunda 38 vakanın 19'unda (%50) tümör temporal bölgelere yerleşmiştir. Bunu azalan sıklıkta olmak üzere frontal 6 (%16), Paryetal 5 (%14), oksipital ve orta hat-pineal eşit olarak 3 (%8) ve serebellar 1 (%3) bölgeler takip etmiştir.

TG-1 grubunda 12 tümörün 4'ü (%35) sol temporal bölgeye yerleşirken TG-0'dan farklı olarak ikinci olarak orta hat-pineal'e 3 (%25) yerleşim gözlenmiştir. Diğer 5 tümör frontale 2, parietale 2 ve oksipital bölgeye 1 yerleşim gözlenmiştir. (8, 44, 45)

TG-0 grubunda yer alan 38 tümörün 17'si (%45) fonksiyonel bölgeye yerleşirken, 11'i (%29) fonksiyonel bölgeye komşu diğer 10'u (%26) fonksiyonel bölgeye uzak yerleşim göstermişlerdir. TG-1 grubunda yer alan 12 tümörün 6'sı (%50) fonksiyonel bölge yerleşimliyken, 4'ü (%33) fonksiyonel bölgeye komşu diğer 2'si (%17) ise fonksiyonel alana uzak yerleşim göstermişlerdir. (8, 44, 45) Her iki grupta mutlaka nekroz saptanması literatürle uyumludur (8)

TG-1 grubunda yer alan hastalar 43.5 yaşta (33-70) tanı alırken, TG-0 grubunda 60 yaş (4-76) ortalamasıyla daha geç yaşlarda tanı almışlardır. Bu durum istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. p değerinin anlamlılığa yakınlığı da göz önünde bulundurularak klinik açıdan önemli kabul edildi.

TG-0 ve TG-1 gruplarının pre-op KPS karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Bu anlamlılığa TG-0 grubunda yer alan hastaların pre-op Karnofsky performans skor ortalaması 60 (10-90) puan iken TG-0 grubunda yer alan hastaların pre-op KPS ortalamasının 90 (50-90) puan olması sebep olmuştur. Bu durum daha erken yaşta tanı almaları, daha küçük kitle ve ödemli doku hacimlerinin ve daha az orta hat şift etkisinin olması bu durum üzerinde etkisi olabilir (47). Gerek tümör hücrelerinin gerekse mikroorganizmaların immün sistem üzerindeki baskılayıcı etkileri gerekse immün sistemden kaçış mekanizmaları bu durma sebep olabilir (2, 3, 69).

TG-0 grubunda ve Toksoplazma pozitifliği saptanan hastalarda tanı aldıkları yaş ortalaması 7. dekadı gösterirken tümör dokusunda virüs saptanan hastalarda yaş ortalaması 5. dekadı göstermiştir. JCV+ Toksoplazma birlikte saptanan hastada da durum değişmemiştir. Toksoplazma saptanan olgular ise hem TG-0 grubundan hem de virüs saptanan olgulardan daha ileri yaşlarda tanı almışlardır(Tablo-21,Tablo-24). Bu durum tokosplazma ve virüslerin farklı mekanizmaları veya yolları etkilemesiyle ortaya çıkmış olabilir.

Toksoplazma pozitif saptanan hastalarda ortalama yaşam süresi (152.5 gün) TG-0 (327 gün) ve virüs saptanan olgulardan (EBV (719 gün), JCV (1537 gün), BKV (410,5 gün)) belirgin olarak azalmış olarak bulundu.

Ortalama kitle hacmi en düşük BKV saptanan hastalarda belirlenirken toksoplazma JCV virüs olan tümör dokusu en büyük kitle hacmine ulaşmakta ve TGO grubundakilerden de daha büyük kitle hacmine neden olmaktadır. Farklı olarak EBV virüs saptanan tümörler ortalama olarak TG0 grubundan daha büyük kitle hacimlerine sahiptirler.

Ödemli doku hacmi açısından değerlendirildiğinde papovaviridae familyasına ait olan iki virüs te (JCV ve BKV) saptanan tümörlerde ödemli doku hacmi TG0 grubundan ve saptanan diğer mikroorganizmalardan daha büyük değerlere ulaşmaktadır. EBV saptanan tümörlerde ise TG-0 grubundan daha düşük saptanmıştır. Ayrıca EBV saptanan tümöre ait ödemli doku hacmindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(Tablo-21,p<0.05).

Pre-op KPS değerleri tüm mikroorganizma saptanan gruplarda TG-0 grubundan yüksek bulunması da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).Bu durum mikroorganizmaların tümör kitle ve ödem hacmi üzerindeki azalma bulgusuyla ilişkili olabilir. Toksoplazma haricindeki diğer virüs saptanan hastaların erken yaşta tanı alması da bu duruma katkıda bulunmuş olabilir.

Post-op KPS değerleri TG-0 grubunda artarken toksoplazma saptanan hastalarda hafif bir düşme saptanmıştır. Diğer virüs saptanan hastalarda ise herhangi bir azalma olmamıştır.

Kitlenin şift etkisi TG-0 grubuna TG-1 grubunda belirgin azalmıştır. Fakat BKV saptanan hastalarda bu azalma daha az olarak belirlenmiştir. Bu durum daha öncede bahsettiğimiz polyoma viridae familyasına ait virüs saptanan tümörlerde daha fazla ödem saptanmasıyla ilişkili olabilir.

Toksoplazma enfeksiyonlarında hem MHC1-CD8 aracılı hücresel hem de MHCII-CD-4 aracılı immün yanıt indüklenir. Hücresel immün yanıtın daha çok CD8 üzerinden indüklenmesi ve toksoplazmanın erkeklerde daha sık görülmesi ve androjenlerin daha çok CD8 indüklemesi immün sistem ve enfeksiyöz ajana hormonal yanıt arasındaki ilişkilerin burada etkili olabileceğini düşündürmektedir (88-93).

Toksoplazma leyonlarında santral avasküler nekroz sahaları ve lezyon çevresinde minimal enflamasyon olabileceği bildirilmiştir (125). Ayrıca toksoplazmanın VEGF yapımını azaltması ve enflamasyon üzerindeki azaltma etkisi daha az ödem nedenine katkıda bulunmuş olabilir (125,128,132)

BKV enfeksiyonlarında sadece hümmoral immünite yeterli olmaz ve hüccresel immünite de savunma sürecinde gereklidir (112). BKV yükü (konakçı üzerinde BKV sayısı) azalmış CD 4 T lenfosit durumlarında artar (112). Androjenlerin CD 8 stimölasyonu yaparak CD4/CD8 oranını azaltabileceği bildirilmiştir (91). BKV enfeksiyonlarında ilk enfeksiyondan sonra immün sistem üzerindeki değışiklikler nedeniyle daha fazla ödem olabileceği de bildirilmiştir (112).

Gerek toksoplazmaların gerekse BKV ve JCV virüslerin litik sürece katkıları malign transformasyonu henüz tamamlanmamış hücrelerde parçalanmaya ve nekroz oranında rölatif artışa neden olabilir. Bu durum tümör hacminde küçölmeye ve artan nekroz ve patolojik sürece katkıda bulunan mikroorganizmaların immün sistem üzerindeki farklı etkileriyle ödem miktarında artmalara neden olabilir (112).

EBV virüs saptanan tümörlerde ise tümör hacminin büyük ödem etkisinin küçük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu($p<0.05$). EBV enfeksiyonlarında da hem hüccresel hemde hümmoral immünite ön palandadır. Fakat EBV BCRF1 proteini IL10 gibi davranır. Litik enfeksiyon sürecinde BCRF1 ekspresyonu CD4'ü uyarırken yeterli CD8 ynitinin engellenmesine neden olur (84). Ayrıca estrojenlerin de IL10 düzeyinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (91). Bu durumda EBV virüs varlığında erkek hastaların neden daha şanssız olduğu konusunda yardımcı olabilir. Daha geniş serilerde ayrıntılı çalışmalar yapılmalıdır.

Tümör dokusu içerisinde EBV saptanan olgularda daha büyük kitle hacmi saptanırken daha az ödem saptanması literatürle uyumludur(84). BCRF1 salgılanması EBV ile enfekte hücrelerin öldürölmesini engeller ve ekspresyonunu sağladığı bcl2 ile apoptozisi engeller (84). Öldürölmeyen ve apoptoz inhibisyonu ile ölmeyen hücrelerin varlığı tümör kitle hacminde artmaya neden olabilir. Gerek dalak gerekse karaciğer üzerinde yapılan çalışmalarda lezyonların hacimlerinde artış bildirilirken ağırlıklarında artış bildirilmemiştir. Bunun hücre hiperplazisinde artış fakat ödem

etkisinde minimal artış olmasıyla açıklamışlardır (84). Bu duruma mutant genlerin sebep olduğu anormal proteinlerin üretimi ve bunlara karşı immün sistem ve endokrin sistem etkileri katkıda bulunuyor olabilir. Daha geniş serilerde ileri moleküler çalışmalarda elde edilecek sonuçların değerlendirilmesi fizyopatolojik sürecin aydınlatılmasına katkıda bulunabilir.

6. SONUÇLAR

1. Onkogenik potansiyeli olan mikroorganizmaların genetik materyallerinin varlığının araştırılmasında Tümör Grubu ve Kontrol Grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo-1, $p<0.05$). 50 hastadan oluşan TG'da tümör doku örneklerin mikroorganizma varlığı açısından yapılan PCR testlerinde 12 (%24) hastanın tümör doku örneklerinde 4 farklı (3 EBV, 1 JCV, 4 BKV, 5 Toksoplazma) mikroorganizmaya ait toplam 13 genetik materyal saptanırken, kontrol grubunda saptanmaması istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 1 olguda JCV ve Toksoplazma birlikte saptanmıştır.
2. TG grubunda GBM erkek cinsiyette daha erken yaşta tanı almıştır. Erkek cinsiyette yaşam süresi daha uzun bulunmuştur. Erkeklerde kitle hacmi daha büyük olarak bulunmuştur. Kadın cinsiyette ödemli doku hacmi daha büyük bulunmuştur. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamsız, fakat klinik açıdan önemli bulunmuştur. GBM ve cinsiyet faktörü ilişkilerinin daha geniş serilerde analiz edilmesinin uygun olduğu kanaatindeyiz.
3. TG grubunda tümör dokusunda EBV saptanan 2 olguda sağ kalım olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). EBV saptanan tümörler orta hat- pineal bölgelere ve fonksiyonel olarak etkin bölgelere yerleşmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).
4. TG grubunda GBM ileri yaşlarda görülmüş ve daha çok temporal loblara ve fonksiyonel alanlara yerleşim göstermiştir ($p<0.05$). Bu durum literatürle uyumludur.

5. Fonksiyonel alan yerleşimli tümörlerde daha az total rezeksiyon yapılırken komşu ve uzak yerleşimli tümörlerde daha çok total rezeksiyon yapılmıştır (**p<0.05**). Bu daha az veya hiç nörolojik hasar hedefiyle uyumlu bulunmuştur.
6. TG-1 grubunda yer alan hastalar daha erken yaşta tanı almışlardır ve ortalama yaşam süreleri daha uzundur. Bu durum literatürle uyumlu bulunmuştur. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamsız bulunmuşsa da klinik açıdan önemli kabul edilmiştir. Tümör dokusunda mikroorganizma bulunması-erken yaşta tanı alma ilişkisi daha geniş serilerde değerlendirilmelidir.
7. TG-1 grubunda E/K=5/1 oranında tespit edilmiştir. Tümör dokusunda mikroorganizma saptanan hastalarda erkek cinsiyet daha fazla etkilenmiştir. Seksüel hormonların bu mekanizmadaki yeri ve bu durumun anlamlılığı daha geniş serilerde değerlendirilmelidir. Ayrıca erkek cinsiyette bayanlara göre daha büyük kitle hacmi saptanırken, bu durumun tam aksi yönde ödemli doku hacmi bayanlarda daha yüksek olarak bulunmuştur.
8. TG-1 grubunda yer alan tümörlerde TG-0 grubundaki tümörlerden daha küçük kitle ve ödemli doku hacmi tespit edilmiştir. Ayrıca TG-1 grubundaki tümörlerde kitlenin orta hat şift etkisi daha az olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur, fakat klinik açıdan önemli kabul edildi.
9. Ödemli doku hacmi açısından değerlendirildiğinde polyomaviridae familyasına ait olan iki virüs te (JCV ve BKV) saptanan tümörlerde ödemli doku hacmi TG-0 grubundan ve saptanan diğer mikroorganizmalardan daha büyük değerlere ulaşmaktadır. Toksoplazma ve EBV saptanan tümörlerde ise ödemli doku hacmi TG-0 grubundan daha düşük saptanmıştır. Ayrıca EBV saptanan tümöre ait ödemli doku hacmindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo-21,p<0.05).
10. TG-1 grubunda pre-op KPS, TG-0 grubuna göre daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p<0.05**). Bu durum daha erken yaşta tanı almaları, daha küçük kitle ve ödemli doku hacimlerinin ve daha az orta hat şift etkisinin olması bu durum üzerinde etkisi olabilir.
11. Literatürde glial tümör içerisinde toksoplazma geninin bulunabileceği ilk defa bizim çalışmamızda tespit edilmiştir.

12. Kitlenin şift etkisi TG-0 grubu ile karşılaştırıldığında TG-1 grubunda belirgin azalmıştır. Fakat BKV saptanan hastalarda bu azalma daha az olarak belirlenmiştir. Bu durum daha öncede bahsettiğimiz polyoma viridae familyasına ait virus (BKV, JCV) saptanan tümörlerde daha fazla ödem saptanmasıyla ilişkili olabilir.

13. Glioma dokularında viral enfeksiyonların veya süperenfeksiyonların etiyolojisindeki yerlerinin tespit edilmesi, immün sistem ve endokrin sistem etkileşmelerinin araştırılmasından elde edilen yeni veriler ışığında yeni tedavi modalitelerine zemin oluşturacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Khalili K, Croul S, Del Valle L, Krynska B and Gordon J. Oncogenic potential of human neurotropic virus: laboratory and clinical observations. *Isr Med Assoc J*, 2001. 3(3): pp. 210-5.
2. Kaygusuz A and Samastı M. Virüs-Kanser İlişkisi, eds.Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Önemli ve Sorunlu Viral Enfeksiyonlar. 2011: pp. 315-55.
3. Arda M. Tümör Virusleri (Onkoviruslar) ve Viral Onkogenezis, Temel Mikrobiyoloji, 4.baskı. 2011: pp. 431-50.
4. Cobbs CS, Harkins L, Samanta M and et al. Human cytomegalovirus infection and expression in human malignant glioma. *Cancer Res*, 2002. 62(12): pp. 3347-50.
5. Scheurer ME, Bondy ML, Aldape KD and et al. Detection of human cytomegalovirus in different histological types of gliomas. *Acta Neuropathol*, 2008. 116(1): pp. 79-86.
6. Prados MD and Levin V. Biology and treatment of malignant glioma. *Semin Oncol*, 2000. 27(3 Suppl 6): pp. 1-10.
7. Levin V. A history of a TMJ survivor. *Funct Orthod*, 2001. 18(1): pp. 32-4.8.
8. Louis DN, Ohgaki H and et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 2007. 114(2): pp. 97-109.
9. Kleihues P, Burger PC and Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol*, 1993. 3(3): pp. 255-68.
10. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. IARC Press, 2000. pp. 40-45
11. Karlsson UL, Leibel S, Wallner K. and et al. Brain. In: Principles and Practice of Radiation Oncology.(eds). 2004. pp. 791-838
12. Lantos P, Louis DN, Rosenblum MK and Kleihues P. Tumors of the Nervous System. In: Graham DI, Lantos PL (eds) Greenfields neuropathology, 7th ed. Arnold, London, 2002. pp. 767-1052
13. Ohgaki H, Dessen P, Yaşargil MG and et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res*, 2004. 64(19): pp. 6892-9

14. Ohgaki H. and Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol*, 2005. 109(1): pp. 93-108.
15. Burger P, Scheithauer B. and Vogel F. *Surgical Pathology of the Nervous System and Its Coverings*. 4nd Ed. 2002: pp. 180-196.
16. DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med*, 2001. 344(2): pp. 114-23.
17. Weil RJ. Glioblastoma multiforme--treating a deadly tumor with both strands of RNA. *PLoS Med*, 2006. 3(1): pp. e31.
18. Lee TT and Manzano GR, Third ventricular glioblastoma multiforme: case report. *Neurosurg Rev*, 1997. 20(4): pp. 291-4.
19. Dohrmann GJ, Farwell JR and Flannery JT. Glioblastoma multiforme in children. *J Neurosurg*, 1976. 44(4): pp. 442-8.
20. Maity A, Pruitt AA, Judy KD and Phillips PC. Cancer of the central nervous system. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds: *Clinical Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone. 2004.
21. Hochberg FH and Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*, 1980. 30(9): pp. 907-11.
22. Klatt EC. The Internet Pathology Laboratory WebPath version 10 CD-ROM; Central Nervous System Pathology Section, (Edward Klatt izniyle resim kullanılmıştır).
23. Lang FF, Miller DC, Koslow M and Newcomb E.W., Pathways leading to glioblastoma multiforme: a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. *J Neurosurg*, 1994. 81(3): pp. 427-36.
24. von Deimling A, von Ammon K, Schoenfeld D., Wiestler O.D. and et al. Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. *Brain Pathol*, 1993. 3(1): pp. 19-26.
25. Haddad SF, Moore SA, Schelper RL and Goeken JA. Vascular smooth muscle hyperplasia underlies the formation of glomeruloid vascular structures of glioblastoma multiforme. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1992. 51(5): pp. 488-92.

26. Nagashima T, Hoshino T and Cho KG. Proliferative potential of vascular components in human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol*, 1987. 73(3): pp. 301-5.
27. Wesseling P, Schlingemann RO, Rietveld FJ, Link M, Burger PC and Ruiter DJ. Early and extensive contribution of pericytes/vascular smooth muscle cells to microvascular proliferation in glioblastoma multiforme: an immuno-light and immuno-electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1995. 54(3): pp. 304-10.
28. Thomas AA, Ernstoff MS and Fadul CE. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma. *Cancer J*, 2012. 18(1): pp. 59-68.
29. Rosenblum MK, Erlandson RA and Budzilovich GN. The lipid-rich epithelioid glioblastoma. *Am J Surg Pathol*, 1991. 15(10): pp. 925-34.
30. Prasad G. and Haas-Kogan DA, Radiation-induced gliomas. *Expert Rev Neurother*, 2009. 9(10): pp. 1511-7.
31. Homma T, Fukushima S, Vaccarella Y and et al. Correlation among Pathology, genotype, and patient outcomes in glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006. 65(9): pp. 846-54.
32. Palma, L, Celli P, Maleci A, Di Lorenzo N and Cantore G. Malignant monstrocellular brain tumours. A study of 42 surgically treated cases. *Acta Neurochir (Wien)*, 1989. 97(1-2): pp. 17-25.
33. Peraud A, Watanabe K, Plate KH and et al. p53 mutations versus EGF receptor expression in giant cell glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997. 56(11): pp. 1236-41.
34. Meyer-Puttlitz B, Hayashi Y, Waha A and et al. Molecular genetic analysis of giant cell glioblastomas. *Am J Pathol*, 1997. 151(3): pp. 853-7.
35. Peraud A, Watanabe K, Schwechheimer K and et al. Genetic profile of the giant cell glioblastoma. *Lab Invest*, 1999. 79(2): pp. 123-9.
36. Greenberg MS. Tumor: Primary Brain Tumors in: *Handbook of Neurosurgery* 7th Ed., (eds): Mark S. Greenberg. 2010.

37. Sarkar C, Jain A and Suri V. Current concepts in the pathology and genetics of gliomas. *Indian J Cancer*, 2009. 46(2): pp. 108-19.
38. Gehan EA and Walker MD. Prognostic factors for patients with brain tumors. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1977. 46: pp. 189-95.
39. Janicek MJ and Liangge H, Case report from RadPath Collection Brigham RAD Teaching File. Author(s): Milos Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School. 1996.
40. Holodny AI, Nusbaum AO, Festa S and et al. Correlation between the degree of contrast enhancement and the volume of peritumoral edema in meningiomas and malignant gliomas. *Neuroradiology*, 1999. 41(11): pp. 820-5.
41. Ludemann L, Grieger W, Wurm R and et al. Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. *Eur Radiol*, 2001. 11(7): pp. 1231-41.
42. Masdeu JC, Moreira J, Trasi S and et al. The open ring. A new imaging sign in demyelinating disease. *J Neuroimaging*, 1996. 6(2): pp. 104-7.
43. Cha S, Lupo JM, Chen MH, Lamborn KR and et al. Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007. 28(6): pp. 1078-84.
44. Duffau H and Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer*, 2004. 100(12): pp. 2622-6.
45. Larjavaara S, Mantyla R, Salminen T and et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol*, 2007. 9(3): pp. 319-25.
46. Nitta T and Sato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer*, 1995. 75(11): pp. 2727-31.
47. Simpson JR, Horton J, Scott C and et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. 26(2): pp. 239-44.

48. Wood JR, Green SB and Shapiro WR. The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 1988. 6(2): pp. 338-43.
49. Quigley MR and Maroon JC. The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery*, 1991. 29(3): pp. 385-8; discussion 388-9.
50. DeVita VT. The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer*, 1983. 51(7): pp. 1209-20.
51. Keles GE, Anderson B and Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol*, 1999. 52(4): pp. 371-9.
52. Curran WJ, Scott CB, Horton J and et al., Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85(9): pp. 704-10.
53. Walker MD, Alexander E, Hunt WE and et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg*, 1978. 49(3): pp. 333-43.
54. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E and et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med*, 1980. 303(23): pp. 1323-9.
55. Anderson A., Postoperative irradiation of GBM. Results in a randomized series. *Acta Radiologica Oncol*. 1978: pp. 17:475-484.
56. Sandberg-Wollheim M., Malmstrom P, Stromblad LG and et al. A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4. *Cancer*, 1991. 68(1): pp. 22-9.
57. Oktar N. Yüksek Dereceli Glial Tümörler,in:Temel Nöroşirürji,(eds): Ender Korfalı, Mehmet Zileli. 2010. 1: pp. 1037-48.

58. Hess CF, Schaaf JC, Kortmann RD and et al. Malignant glioma: patterns of failure following individually tailored limited volume irradiation. *Radiother Oncol*, 1994. 30(2): pp. 146-9.
59. Wallner K. Radiation therapy treatment planning for malignant astrocytomas. *Semin Radiat Oncol*, 1991: pp. 1:17-22.
60. Garden AS, Maor MH, Yung WK and et al. Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol*, 1991. 20(2): pp. 99-110.
61. Jansen EP, Dewit LG, van Herk M and Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. *Radiother Oncol*, 2000. 56(2): pp. 151-6.
62. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH and et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 43(1): pp. 79-88.
63. Stewart LA, Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*, 2002. 359(9311): pp. 1011-8.
64. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS and et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer*, 1993. 71(8): pp. 2585-97.
65. van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P and Slotman BJ. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 47(3): pp. 779-84.
66. Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, Marcus K and Newlands ES. In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation. *Anticancer Drugs*, 1997. 8(1): pp. 92-7.
67. Williams GM. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. *Toxicology*, 2001. 166(1-2): pp. 3-10.
68. Williams GM. DNA reactive and epigenetic carcinogens. *Exp Toxicol Pathol*, 1992. 44(8): pp. 457-63.

69. Patiroğlu T. Neoplazi, in Robbins Temel Patoloji(çeviri), ed(s): Uğur Çevikbaş. 2008: pp. 6: 173-224.
70. Corn PG and El-Deiry WS, Derangement of growth and differentiation control in oncogenesis. *Bioessays*, 2002. 24(1): pp. 83-90.
71. Ho A and Dowdy SF, Regulation of G(1) cell-cycle progression by oncogenes and tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev*, 2002. 12(1): pp. 47-52.
72. Cotran R, Kumar V and Collins T, Robins Pathologic Basis of Disease. In: Cellular Pathology I: Cell Injury and Cell Death. Cellular Pathology, II: Adaptations, Intracellular Accumulations, and Cell Aging. 1998: pp. 238-85.
73. Hanahan D and Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000. 100(1): pp. 57-70.
74. Harrington HA, Ho KL, Ghosh S and Tung KC. Construction and analysis of a modular model of caspase activation in apoptosis. *Theor Biol Med Model*, 2008. 5: pp. 26.
75. Nagy JA, Dvorak AM and Dvorak HF. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol*, 2007. 2: pp. 251-75.
76. Nagy JA, Chang SH, Dvorak AM and Dvorak HF. Why are tumour blood vessels abnormal and why is it important to know? *Br J Cancer*, 2009. 100(6): pp. 865-9.
77. Chappell J. and Dermody TS. Introduction to Viruses and Viral Diseases. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, (7 th ed). 2010: pp. 1907-22.
78. Cohen J. Introduction to Herpesviridae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, (7 th ed). 2010: pp. 1937-42.
79. Bonne W. and Reichman R. Papillomaviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, (7 th ed). 2010: pp. 2035-50.
80. Tabara H, Grishok A and Mello CC. RNAi in *C. elegans*: soaking in the genome sequence. *Science*, 1998. 282(5388): pp. 430-1.
81. Singh S, Vartanian A, Burrell K and Zadeh G. Review A microRNA Link to Glioblastoma Heterogeneity Cancers. 2012. 4: pp. 846-872.

82. Roth P, Wischhusen J, Hoppold C and et al. A specific miRNA signature in the peripheral blood of glioblastoma patients. *J Neurochem*, 2011. 118(3): pp. 449-57.
83. Schiffer J and Corey L. Herpes Simplex Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, (7 th ed). 2010: pp. 1943 - 62.
84. Johannsen, E. and K. Kaye, Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis, Epstein-Barr Virus-Associated Malignant Diseases, and Other Diseases). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, (7 th ed). 2010: pp. 1989 - 2010.
85. Dündar İ, Memişoğlu H, Erken E, Özcan K and Özgünen T. Klinik Viroloji in Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. 9. Baskı ed(s): Tuncay Özgünen. 2008: 4: pp.248-330.
86. Crumpacker C and Zhang J. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, (7 th ed). 2010: pp. 1971 - 88.
87. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ and Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*, 1992. 326(10): pp. 663-7.
88. Chitnis T and Khoury S. Neuroimmunology İn: Bradley Neurology in Clinical Practice: 6 th edth. Daroff RB Fenichel GM, Mazziotta J, Jankovic J ed(s), Volume I: Principles of Diagnosis and Management Part II Neurological Investigations and Related Clinical Neurosciences. 2012: pp. Chapter 41: 735-55.
89. Neumann H, Schmidt H, Cavalie A, Jenne D and Wekerle H. Major histocompatibility complex (MHC) class I gene expression in single neurons of the central nervous system: differential regulation by interferon (IFN)-gamma and tumor necrosis factor (TNF)-alpha. *J Exp Med*, 1997. 185(2): pp. 305-16.
90. Mauerhoff T, Pujol-Borrell R, Mirakian R and Bottazzo GF. Differential expression and regulation of major histocompatibility complex (MHC) products in neural and glial cells of the human fetal brain. *J Neuroimmunol*, 1988. 18(4): pp. 271-89.

91. Tanriverdi F, Silveira LF, MacColl GS and Bouloux PM. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. *J Endocrinol*, 2003. 176(3): pp. 293-304.
92. Lang TJ, Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol*, 2004. 113(3): pp. 224-30.
93. Fimmel S, and Zouboulis CC. Influence of physiological androgen levels on wound healing and immune status in men. *Aging Male*, 2005. 8(3-4): pp. 166-74.
94. Mitchell DA, Xie W, Schmittling R, and et al. Sensitive detection of human cytomegalovirus in tumors and peripheral blood of patients diagnosed with glioblastoma. *Neuro Oncol*, 2008. 10(1): pp. 10-18.
95. Zhu H, Shen Y and Shenk T. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins block apoptosis. *J Virol*, 1995. 69(12): pp. 7960-70.
96. Speir E, Modali R, Huang ES, Leon MB, Shawl F, Finkel T and Epstein SE. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science*, 1994. 265(5170): pp. 391-4.
97. Shen Y, Zhu H and Shenk T. Human cytomegalovirus IE1 and IE2 proteins are mutagenic and mediate "hit-and-run" oncogenic transformation in cooperation with the adenovirus E1A proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. 94(7): pp. 3341-5.
98. Scholz M, Blaheta RA, Wittig B and et al. Cytomegalovirus-infected neuroblastoma cells exhibit augmented invasiveness mediated by beta1alpha5 integrin (VLA-5). *Tissue Antigens*, 2000. 55(5): pp. 412-21.
99. Salvant BS, Fortunato EA and Spector DH. Cell cycle dysregulation by human cytomegalovirus: influence of the cell cycle phase at the time of infection and effects on cyclin transcription. *J Virol*, 1998. 72(5): pp. 3729-41.
100. Lokensgard JR, Cheeran MC, Gekker G, and et al. Human cytomegalovirus replication and modulation of apoptosis in astrocytes. *J Hum Virol*, 1999. 2(2): pp. 91-101.
101. Doniger J, Muralidhar S and Rosenthal LJ. Human cytomegalovirus and human herpesvirus 6 genes that transform and transactivate. *Clin Microbiol Rev*, 1999. 12(3): pp. 367-82.

102. Fritschy JM, Brandner S, Aguzzi A, Koedood M, Luscher B and Mitchell PJ. Brain cell type specificity and gliosis-induced activation of the human cytomegalovirus immediate-early promoter in transgenic mice. *J Neurosci*, 1996. 16(7): pp. 2275-82.
103. Cinatl J, Kotchetkov R, Scholz M and et al. Human cytomegalovirus infection decreases expression of thrombospondin-1 independent of the tumor suppressor protein p53. *Am J Pathol*, 1999. 155(1): pp. 285-92.
104. Ogura, T, Tanaka J, Kamiya S, and et al. Human cytomegalovirus persistent infection in a human central nervous system cell line: production of a variant virus with different growth characteristics. *J Gen Virol*, 1986. 67 (Pt 12): pp. 2605-16.
105. Poland SD, Costello P, Dekaban GA and Rice GP, Cytomegalovirus in the brain: in vitro infection of human brain-derived cells. *J Infect Dis*, 1990. 162(6): pp. 1252-62.
106. Del Valle L, Delbue S, Gordon J, Enam S, and et al. Expression of JC virus T-antigen in a patient with MS and glioblastoma multiforme. *Neurology*, 2002. 58(6): pp. 895-900.
107. Winklhofer KF, Albrecht I, Wegner M and Heilbronn R. Human cytomegalovirus immediate-early gene 2 expression leads to JCV replication in nonpermissive cells via transcriptional activation of JCV T antigen. *Virology*, 2000. 275(2): pp. 323-34.
108. Howley P, Ganem D and Kieff E. DNA viruses. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, ed(s):De Vita Jr., Hellman S, and Rosenberg SA. 2001: pp. 168–73.
109. Sabatier J, Uro-Coste E, Benouaich A, Boetto S and et al. Immunodetection of SV40 large T antigen in human central nervous system tumours. *J Clin Pathol*, 2005. 58(4): pp. 429-31.
110. Brenner AV, Linet MS, Selker RG and et al. Polio vaccination and risk of brain tumors in adults: no apparent association. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003. 12(2): pp. 177-8.
111. Bondy ML and Wrensch MR. Epidemiology of primary malignant brain tumours. *Baillieres Clin Neurol*, 1996. 5(2): pp. 251-70.

112. Tan CS and Koralnik I. JC, BK, and Other Polyomaviruses: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases, (7 th ed). 2010: pp. 2051-58.
113. Walker DL, Padgett BL, ZuRhein GM, and et al. Human papovavirus (JC): induction of brain tumors in hamsters. Science, 1973. 181(4100): pp. 674-6.
114. Houff SA, London WT, DiChiro G and et al. Neuroradiological studies of JCV-induced astrocytomas in nonhuman primates. Prog Clin Biol Res, 1983. 105: pp. 253-9.
115. Khalili K, Del Valle L, Otte J, Weaver M and Gordon J. Human neurotropic polyomavirus, JCV, and its role in carcinogenesis. Oncogene, 2003. 22(33): pp. 5181-91.
116. Dyson N, Bernards R, Friend SH, Gooding LR and et al. Large T antigens of many polyomaviruses are able to form complexes with the retinoblastoma protein. J Virol, 1990. 64(3): pp. 1353-6.
117. Krynska B, Del Valle L, Croul S and et al. Detection of human neurotropic JC virus DNA sequence and expression of the viral oncogenic protein in pediatric medulloblastomas. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. 96(20): pp. 11519-24.
118. Krynska B, Otte J, Franks R, Khalili K and Croul S. Human ubiquitous JCV(CY) T-antigen gene induces brain tumors in experimental animals. Oncogene, 1999. 18(1): pp. 39-46.
119. Ludlow JW and Skuse GR. Viral oncoprotein binding to pRB, p107, p130, and p300. Virus Res, 1995. 35(2): pp. 113-21.
120. Safak M, Sadowska B, Barrucco R and Khalili K. Functional interaction between JC virus late regulatory agnoprotein and cellular Y-box binding transcription factor, YB-1. J Virol, 2002. 76(8): pp. 3828-38.
121. Maherally Z, Smith JR, An Q and Pilkington GJ. Receptors for hyaluronic acid and poliovirus: a combinatorial role in glioma invasion? PLoS One, 2012. 7(2): pp. e30691.
122. Gershon A. Measles Virus (Rubeola). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases, (7 th ed). 2010: pp. 2229-36.

123. Şahin S and Uysal S. Subakut sklerozan panansefalit (SSPE). 2008: pp. 43: 72-9.
124. Bonthius DJ, Stanek N and Grose C. Subacute sclerosing panencephalitis, a measles complication, in an internationally adopted child. *Emerg Infect Dis*, 2000. 6(4): pp. 377-81.
125. Montoya J, Boothroyd J and Kovacs J. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, (7 th ed). 2010: pp. 3495 - 3527.
126. Haholu A, Yıldırım Ş, Kuru Ö, Ardiç N and Baloğlu H. Toksoplazma gondii lenfadenitinin sitolojik tanısı: Olgu sunumu. *Türk Patoloji Dergisi*, 2006: pp. 22: 57-60.
127. Matowicka-Karna J, Dymicka-Piekarska V and Kemonia H, Does *Toxoplasma gondii* infection affect the levels of IgE and cytokines (IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, and TNF-alpha)? *Clin Dev Immunol*, 2009. 2009: pp. 374696.
128. Arsenijevic D, de Bilbao F, Vallet P, Hemphill A and et al. Decreased infarct size after focal cerebral ischemia in mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. *Neuroscience*, 2007. 150(3): pp. 537-46.
129. Freshman MM, Merigan TC, Remington JS and Brownlee IE. In vitro and in vivo antiviral action of an interferon-like substance induced by *Toxoplasma gondii*. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1966. 123(3): pp. 862-6.
130. Kim JO, Jung SS, Kim SY, Kim TY and et al. Inhibition of Lewis lung carcinoma growth by *Toxoplasma gondii* through induction of Th1 immune responses and inhibition of angiogenesis. *J Korean Med Sci*, 2007. 22 Suppl: pp. S38-46.
131. Vittecoq M, Elguero E, Lafferty KD, Roche B and et al. Brain cancer mortality rates increase with *Toxoplasma gondii* seroprevalence in France. *Infect Genet Evol*, 2012. 12(2): pp. 496-8.
132. Wiertz K, De Visser L, Rijkers G, De Groot-Mijnes J and Rothova A. Intraocular and serum levels of vascular endothelial growth factor in acute retinal necrosis and ocular toxoplasmosis. *Retina*, 2010. 30(10): pp. 1734-8.
133. Boothroyd JC. *Toxoplasma gondii*: 25 years and 25 major advances for the field. *Int J Parasitol*, 2009. 39(8): pp. 935-46.

134. Goebel S, Gross U and Luder CG. Inhibition of host cell apoptosis by *Toxoplasma gondii* is accompanied by reduced activation of the caspase cascade and alterations of poly(ADP-ribose) polymerase expression. *J Cell Sci*, 2001. 114(Pt 19): pp. 3495-505.
135. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E and et al. National Cancer Genome Atlas Research, Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*, 2010. 17(1): pp. 98-110.
136. Durmaz R and Vural M. Primer ve Sekonder Glioblastoma Multiforme Genetiği. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2007: pp. 17(2): 80-90.
137. Pardo FS, Hsu DW, Zeheb R, Efird JT and et al. Mutant, wild type, or overall p53 expression: freedom from clinical progression in tumours of astrocytic lineage. *Br J Cancer*, 2004. 91(9): pp. 1678-86.
138. Sonoda Y, Kumabe T, Watanabe M and et al. Long-term survivors of glioblastoma: clinical features and molecular analysis. *Acta Neurochir (Wien)*, 2009. 151(11): pp. 1349-58.
139. Weller M, Wick W, Hegi ME, Stupp R and Tabatabai G. Should biomarkers be used to design personalized medicine for the treatment of glioblastoma? *Future Oncol*, 2010. 6(9): pp. 1407-14.
140. Peltowski CE, Ballman KV, Furth AF, Zhang L, and et al. Epidermal growth factor receptor variant III status defines clinically distinct subtypes of glioblastoma. *J Clin Oncol*, 2007. 25(16): pp. 2288-94.
141. Ghosh MK, Sharma P, Harbor PC, Rahaman SO and Haque SJ. PI3K-AKT pathway negatively controls EGFR-dependent DNA-binding activity of Stat3 in glioblastoma multiforme cells. *Oncogene*, 2005. 24(49): pp. 7290-300.
142. Piperi C, Themistocleous MS, Papavassiliou GA, Farmaki E, and et al. High incidence of MGMT and RARbeta promoter methylation in primary glioblastomas: association with histopathological characteristics, inflammatory mediators and clinical outcome. *Mol Med*, 2010. 16(1-2): pp. 1-9.

143. Chakravarti A, Zhai G, Suzuki Y, Sarkesh S, and et al. The prognostic significance of phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in human gliomas. *J Clin Oncol*, 2004. 22(10): pp. 1926-33.
144. Rivera AL and Pelloski CE. Diagnostic and prognostic molecular markers in common adult gliomas. *Expert Rev Mol Diagn*, 2010. 10(5): pp. 637-49.
145. Terada K, Tamiya T, Daido S, Kambara H and et al. Prognostic value of loss of heterozygosity around three candidate tumor suppressor genes on chromosome 10q in astrocytomas. *J Neurooncol*, 2002. 58(2): pp. 107-14.
146. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E and et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*, 2000. 343(19): pp. 1350-4.
147. Ducray F, Idbaih A, Wang XW, Cheneau C and et al. Predictive and prognostic factors for gliomas. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011. 11(5): pp. 781-9.
148. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Backlund LM and et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol*, 2009. 11(4): pp. 341-7.
149. Marchesi F, Turriziani M, Tortorelli G and et al. Triazene compounds: mechanism of action and related DNA repair systems. *Pharmacol Res*, 2007. 56(4): pp. 275-87.
150. Sathornsumetee S and Rich JN. Designer therapies for glioblastoma multiforme. *Ann N Y Acad Sci*, 2008. 1142: pp. 108-32.
151. Kanu OO, Hughes B, Di C, Lin N and et al. Glioblastoma Multiforme Oncogenomics and Signaling Pathways. *Clin Med Oncol*, 2009. 3: pp. 39-52.
152. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (ed). *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Columbia Univ Press, 1949. pp. 196.

EKLER

EK-I TÜMÖR GRUBUNA DAH L ED LEN HASTALARIN L STES 

HASTA L�STES�			
DOSYA NO	AD-SOYAD	DOSYA NO	AD,SOYAD
1555183	A P	1719715	� �
1610396	A K	1473819	K �
1525885	A A	1729343	K �
1727153	A A	1888268	M E
1567464	A F	1328855	M M
1665950	A O	1621357	M A
1179263	A T	1691009	M D
1737957	A �	1736683	M A
1541490	A K	1486781	M Y D
1327878	C V	1525281	N �
1559420	� A	1590355	N K
1076851	D A	1500226	R Y
1110931	D �	1553469	R D
1530909	E E	1427552	S K
1846788	E A	1902768	S C
1932110	F �	1761071	S G
1815006	F T	1075458	S E
1717933	F �	1292370	S �
1620196	H Y	1754375	� A
1328400	H �	1787184	T �
677629	H K	1726288	Y T
1095706	H T	1613471	Y M Y
1738200	H K	1305991	Y G
1536391	H Y	1447959	Z A
1696707	� H	1526536	Z G

EK II-KONTROL GRUBUNA DAHİL EDİLEN HASTALARIN LİSTESİ

SIRA NO	AD, SOYAD
1	İ D
2	D A
3	D Ç
4	G E
5	M A
6	A Ü
7	Y S
8	F V E
9	A K K
10	Ş D
11	D Ü
13	M Ö
14	S K
15	B D
16	H Ş
17	M Ç
18	Y D
19	R B
20	H B
21	H Ş

EK III-MAKROSKOPİK GLİOBLASTOMA MULTIFORME GÖRÜNTÜSÜ İZİN BELGESİ

From: KLATT_EC@mercer.edu
To: akerimg@hotmail.com
Date: Fri, 19 Apr 2013 19:39:45 -0400
Subject: Re: macroscopic GBM jpg

Dear Kerim:

You are welcome to use the WebPath image for your thesis paper. I have met faculty from medical schools in your country who are doing an outstanding job in education.

Sincerely yours,

Edward C. Klatt MD

On Apr 19, 2013, at 6:13 PM, Abdulkarim GÖKOĞLU <akerimg@hotmail.com> wrote:

Dear Mr.Klatt,

I am A.Kerim Gökoğlu.

I am a neurosurgery research assistant in the faculty of medicine in Erciyes University.

I am finishing my education and writing my thesis on GBM.

Could you allow me your macroscopic GBM picture to use in my finishing thesis paper?

Yours sincerely,

Kerim

TC.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Abdülkerim GÖKOĞLU'na ait “**Glioblastoma Multiforme Etiyolojisinde Virüslerin ve Toksoplazma Gondii'nin Etkinliğinin Değerlendirilmesi**” adlı çalışma, jürimiz tarafından Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

15.05.2013

Tarih:

Başkan : Prof.Dr.İ. Suat Ökten

Üye : Prof.Dr. Ali Kurtsoy

Üye : Yrd. Doç. Dr. Bülent Tücer

Üye : Prof.Dr. Ahmet Mankü

Üye : Prof.Dr. Özlem Canöz

