

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**  
**ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. ÖMER UZEL**

**BEYİN IŞINLAMALARINDA HİPOKAMPUS  
DOZUNUN NÖROKOGNİTİF FONKSİYONLARA  
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Seda Eröz**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Ömer E. Uzel**

**İstanbul, 2013**



Sevgili Babamın Hatırasına...

## TEŞEKKÜR

*Uzmanlık tezimi hazırlamamda ve tüm uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ömer Uzel'e,*

*Her zaman yakın ilgi ve desteklerini hissettiğim değerli hocalarım sayın Prof. Dr. İsmet Şahinler'e, sayın Prof. Dr. Sedat Turkan'a, sayın Prof. Dr. Gülyüz Atkovar'a, sayın Prof. Dr. Sedat Koca'ya, sayın Prof. Dr. Fazilet Dinçbaş'a ve Doç. Dr. Didem Çolpan Öksüz'e,*

*Hayatımın en önemli dönüm noktalarına sihirli değneğiyle dokunan, bana mesleğimi sevdiren sevgili hocam, sayın Prof. Dr. Nuran Beşe'ye*

*Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Uzm. Dr. Arzu Ergen'e ve Uzman Dr. Cumhuri Yıldırım'a,*

*Tezimin oluşmasında büyük emeği olan uzman nöropsikiyatrist Sayın Funda Akçan'a ve sayın Doç. Dr. Hacı Murat Emül'e,*

*Tecrübelerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Songül Karaçam Çavdar, Uzm. Fizikçi Özgehan Onay'a,*

*Beraber çalışmaktan büyük zevk aldığım çalışma arkadaşlarıma, tüm radyasyon fizikçileri ve teknisyenlerine, hemşire ve hastane personeline,*

*Tecrübelerini benden esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Müh. DR. Ozan Gözbaşı ve Müh. Dr. Tuğba Gözbaşı'ya*

*Mutluluk kaynağım güzel kızım ve eşime,*

*Emeklerinden ötürü anneme, abime ve babama,*

*Sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.*

*Dr. Seda Eröz*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
KISALTMALAR .....	vii
TABLO, ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ .....	viii
ÖZET .....	ix
ABSTRACT.....	x
<b>1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>1</b>
1.1. PRİMER BEYİN TÜMÖRLERİ .....	1
1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	7
1.3. ASTROSİTER TÜMÖRLER.....	9
1.3.1. PİLOSİTİK ASTROSİTOM (WHO GRAD I) .....	9
1.3.2. ASTROSİTOM (WHO GRAD II).....	10
1.3.3. GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM) VE ANAPLASTİK ASTROSİTOMA (AA) (WHO GRAD III ve IV) .....	11
1.4. BEYİN TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER .....	12
1.5. BEYİN TÜMÖRLERİNDE TANI METODLARI .....	13
1.6. BEYİN TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI .....	15
1.6.1. Cerrahi .....	15
1.6.2. Radyoterapi.....	16
1.6.2.1. Düşük Gradlı Glial Tümörlerde Radyoterapi .....	16
1.6.2.2. Yüksek Gradlı Gliomlarda Radyoterapi.....	17
1.7. PATOLOJİ .....	18
1.7.1. Gros morfoloji .....	18
1.7.2. Histopatoloji .....	18
1.7.3. Beyin tümörleri proliferasyon potansiyeli .....	19
1.7.4. Mitotik figur sayısı .....	19
1.7.5. Bromodeoksiuridin Iododeoksiuridin (BUdR-IUdR) .....	19
1.7.6. Nukleolar organize edici bölge ilişkili proteinler (AgNOR).....	20

1.7.7. Ki-67 / MIB 1 .....	20
1.8. BEYİN METASTAZLARI.....	20
1.9. PROFİLAKTİK KRANİAL İŞINLAMA .....	21
1.10. NORMAL BEYİN DOKUSUNDA RADYOTERAPİ SONRASI PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER .....	22
1.11. BEYİN İŞINLAMALARININ GEÇ YAN ETKİLERİ VE YAŞAM KALİTESİ.....	22
1.12. BELLEK VE ÖĞRENME SÜREÇLERİ.....	23
1.12.1. Hafıza Nedir?.....	24
1.12.2. Hafıza Kaça Ayrılır?.....	24
1.12.3. Hafızayla İlgili Beyin Bölgeleri Nelerdir? .....	25
1.12.4. Bilgi Hafızada Nasıl Depolanır? .....	27
1.12.5. Hafıza Türleri Nelerdir?.....	28
1.12.6. Hipokampus Koruması Ve Nörokognitif Bozukluk.....	28
<b>2. İSTATİSTİK.....</b>	<b>33</b>
2.1. AMAÇ.....	34
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>35</b>
3.1. OLGU KARAKTERİSTİKLERİ.....	35
3.2. BT SİMÜLASYON, TEDAVİ PLANLANMASI VE DOZ VOLÜM HİSTOGRAMI (DVH) .....	36
3.2.1. Radyoterapi.....	36
3.2.1.1. Hasta Sabitleme.....	36
3.2.1.2. Planlama Tomografisi.....	36
3.2.1.3. Konturlama.....	36
3.2.2. Hipokampus DVH Analizi .....	38
3.2.3. Tedavi.....	39
3.2.4. Tedavi süresince Takip .....	39
3.3. NÖROKOGNİTİF TESTLER .....	39

3.3.1. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (Wechsler Memory Scale-Revised: WMS-R).....	40
3.3.2. Stroop Testi (Stroop Test).....	41
3.3.3. Beck Depresyon Envanteri (BDE).....	42
3.3.4. Beck Anksiyete Envanteri (BAE).....	42
3.3.5. Standardize Minimental Testi .....	42
3.3.6. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT; Serial Digit Learning Test).....	43
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>45</b>
4.1. İSTATİSTİK .....	45
4.2. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER .....	45
4.2.1. Hipokampus Doz Dağılımı .....	46
4.3. BECK ANKSİYETE VE BECK DEPRESYON TEST SONUÇLARI.....	47
4.3.1. Wechsler Memory Scale III Sonuçları.....	47
4.3.2. Stroop Test Sonuçları .....	49
4.3.3. Uzaysal Konum Ve Kaba Mental Değerlendirme .....	49
4.3.4. Bilateral Hipokampus Dozların Nörokognitif Testler İle Korelasyonu.....	50
4.3.5. Sol Hipokampus Dozların Nörokognitif Testler İle Korelasyonu.....	51
4.3.6. Sağ Hipokampus Dozların Nörokognitif Testler İle Korelasyonu .....	52
4.3.7. Frontal Lob Dozların Nörokognitif Testler İle Korelasyonu .....	54
4.3.8. Aynı Hasta İçin Testlerdeki Değişimler .....	55
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>57</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>62</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>63</b>

## KISALTMALAR

YART	: Yoğunluk ayarlı radyoterapi
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
CTV	: Klinik tümör volümü
PTV	: Planlanan tümör volümü
DVH	: Doz-volüm histogramı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
3DKRT	: 3 boyutlu konformal radyoterapi
WHO	: World Health Organisation
GBM	: Glioblastoma Multiforme
AA	: Anaplastik Astrositoma
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
BH	: Bilateral Hipokampus
RH	: Sağ Hipokampus
LH	: Sol Hipokampus
NKF	: Nörokognitif Fonksiyon

# TABLO, ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

## TABLolar

Tablo 1. Akciğer Karsinomlarında Beyin Metastaz Oranları .....	21
Tablo 2. Nörokognitif testlerin temsil ettikleri beyin fonksiyon alanları .....	44
Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik verileri.....	45
Tablo 4a. Hastaların aldığı Bilateral Hipokampus dozları .....	46
Tablo 4b. Hastaların aldığı Sol Hipokampus dozları.....	46
Tablo 4c. Hastaların aldığı Sağ Hipokampus dozları .....	47
Tablo 5. Anksiyete ve depresyon skorları .....	47
Tablo 6. Wechsler Memory Scale III hasta ve kontrol gruplarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 7. Stroop test alt grupları .....	49
Tablo 8. Uzaysal konum ve kaba mental değerlendirme için kullanılan test sonuçları..	50
Tablo 9. Bilateral hipokampus dozların nörokognitif testler ile korelasyonu .....	51
Tablo 10. Sol hipokampus dozların nörokognitif testler ile korelasyonu.....	52
Tablo 11. Sağ hipokampus dozların nörokognitif testler ile korelasyonu .....	53
Tablo 12. Frontal lob dozların nörokognitif testler ile korelasyonu .....	54
Tablo 13. P değeri 0,05 ve altında kalan 'Paired T test' sonuçları.....	55

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Beynin hafıza sistemleri .....	25
Şekil 2. Hatırlamanın önemli öğeleri.....	27
Şekil 3. Hipokampusün anatomik ve radyolojik görüntüleri .....	37



# ÖZET

## Amaç

Beyin metastazları ya da primer tümörler nedeniyle radyoterapi gören hastalarda, tedavi öncesinde sağlıklı kontrol gruplarına göre bilişsel bozukluklarının olup olmadığının belirlenmesini ve radyoterapinin akut ve subakut dönemlerinde farklı hipokampus dozlarına bağlı olarak nörokognitif fonksiyon değişikliklerinin saptanmasını amaçlayarak bu çalışmayı planladık.

## Materyal Metot

Çalışmamıza, 04.01.2013-08.04.2013 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, primer beyin tümörü, profilaktik kranial ışınlama ve soliter beyin metastazı tanısı olan 15 yeni tanı almış hasta alındı. DVH de sağ, sol ve bilateral hipokampus dozlarının maximum değeri, volumün %10 %20 %30 %40 %50 %80 ve %100 ünün aldığı doz dağılımı incelendi. Bütün katılımcılar uzman nöropsikolog eşliğinde hafıza fonksiyonlarını değerlendiren nörokognitif testlere tabi tutuldu. Testler tedavi öncesinde 1 defa, tedavi sonrasında 1,5. ve 4. aylarda olmak üzere 2 defa toplam 3 kez uygulandı. Her hasta için aynı yaş grubu, cinsiyet, benzer eğitim ve sosyodemografiye sahip olan 15 sağlıklı kontrol grubu alındı. Yapılan hafıza testleri doz volüm histogramıyla korelasyonları araştırıldı.

## Sonuç

Başlangıçta yüksek olan anksiyete puanları 4. ayda belirgin düşme göstermiştir. Bu da hastalarda artan dikkat bozukluğuyla olan ilişkisini önemsiz hale getirmiştir. Hastaların depresyon ölçeklerinde artış izlenmemiştir. Hipokampus hasarının göstergelerinden biri olan uzaysal konum algısında tedavi öncesine göre 4. ayda görülen belirgin düşüş dikkat çekicidir. Yine hipokampus hasarına bağlı kısa süreli ve uzun süreli belleği ölçen testlerde en belirgin düşüş 4.ayda gözlemlenmiştir.

Bütün bu verilere dayanarak nörokognitif fonksiyon bozuklukları sadece hipokampusün radyasyonla olan ilişkisine bağlı olmadığını görmekteyiz. Ancak başlangıçta bozuk olsa bile radyoterapi sonrası NKF'ların kötüleşmesi bize uzun yaşam beklentisi olan seçilmiş hasta grubunda hipokampusü korumanın fayda sağlayacağını göstermektedir.

# **ABSTRACT**

## **Objective**

Determining the presence of neurocognitive disorders in control groups with their pre-treatment healthy status and identifying variations in neurocognitive functions as a result of different hippocampus doses during the acute and sub-acute periods of radiotherapy in patients receiving radiotherapy due to either brain metastases or primary tumors.

## **Methods and Materials**

The study was carried out with 15 patients admitted to our clinic between 04.01.2013-08.04.2013 who had newly been diagnosed with primary brain tumor, prophylactic cranial irradiation and with solitary brain metastasis. Right, left and bilateral hippocampal values' maximum value were examined at volume's 20% 30% 40% 50% 10% 80% and 100% distribution of the doses. All participants completed neuropsychological tests assessing memory function in the presence of expert neuropsychologists. Tests were conducted once time before treatment, and twice at 1,5th month and 4th month after treatment, totaling to 3 times. Each patient was evaluated with a health control group of 15 with similar age, gender, education and socio-demography. The memory tests were correlated with dose volume histograms.

## **Results**

Anxiety scores that were initially high showed a significant decrease at 4th month thus reducing correlation with attention deficit. An increase in the order of depression was not observed. There was a notable decrease in the 4th month in the ability for perception of spatial location which is an indicator of hippocampus damage. Tests measuring short and long term memory loss as a function of hippocampus damage showed a sudden drop at the 4th month.

The results of this study demonstrated that neurocognitive dysfunction is not solely influenced by hippocampus' relationship with radiation. The result of worsening of post-radiotherapy NCF demonstrated that protecting the hippocampus is beneficial in patients with long life-expectancy.

# 1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

## 1.1. PRİMER BEYİN TÜMÖRLERİ

Primer beyin tümörleri tüm maligniteler içinde en sık 6. malignite olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde tüm kanser ölümlerinin ise % 2'si primer beyin tümörlerinden kaynaklanmaktadır. Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. Günümüzde hemen hemen tamamen sınıflama patolojiye dayanmaktadır. Beyin tümörleri ilk olarak 1829'da Cruveilhier tarafından makroskobik olarak tanımlanmış 1836'da ise Bressler tarafından mikroskobik olarak sınıflandırılmışlardır. Ancak beyin tümörlerinin bugünkü sınıflamanın temelini Virchow atmıştır. 1860'da beynin hücrelerarası matriksi olarak nöroglia'yı tariflemiştir. Yine Virchow tarafından tümörlerin makroskobik ve mikroskobik özellikleri arasında bağlantı kurulmasını sağlamış ve "glioma" tarifini de ilk kez yapmıştır. Bailey ve Cushing 1926 yılında gliomaların bir sınıflamasını yaptılar [1]. Yapmış oldukları şema tam 14 tümör tipini içermekte idi. Ancak sınıflama karmaşıklığı dolayısı ile geniş bir kabul görmedi. Yirminci yüzyılın ortasında Kernohan yeni ve basit bir sınıflama geliştirdi [2]. Daha önce tanımlanmış olan karmaşık histogenetik sınıflama basit 5 glial tümör kategorisine indirildi. Astrositoma, Ependimoma, Nöroastrositoma, medulloblastoma ve oligodendroglioma. Ancak daha önemlisi, glial tümörleri 4 grade şeklinde kendi içinde gruplandırma sistemini geliştirdi. Bu sistem artan anaplazi ve azalan farklılaşmayı göstermekte idi. Ancak Grade I ve II arasında, Grade III ve IV arasında bir benzerlik olmasına karşılık, bu iki grup arasında belirgin bir biyolojik davranış farkı mevcut değildi. Bu nedenler ile Ringertz 1950'de 3 grade'li bir sistem ortaya koydu [3]. Yine 1980'lerde Doumas ve Dupont şimdi St Anne-Mayo diye anılan hücre morfolojik özelliklerine dayanan bir 4 basamaklı grade sistemini ileri sürdü [4]. 1993'de WHO (World Health Organisation) tümörlerin sınıflandırmasını yayınlamış ve Grade I-IV arasında tümörler beninden maline doğru sınıflanmıştır [5]. Bu sınıflama histopatolojik özellikler kadar yaşam süresi verilerine de dayanmakta idi. Bugün için en sık kullanılan sistem ise 2000 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan 1993'deki WHO sınıflandırmasıdır [6].

# HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA

## Noroepitelyal Doku Tümörleri

### 1. Astrositik tümörler

- a. Diffüz astrositoma
  1. Fibriler astrositoma
  2. Protoplazmik astrositoma
  3. Gemiositik astrositoma
- b. Anaplastik astrositoma
- c. Glioblastoma multiforme
  1. Dev hücreli glioblastoma
  2. gliosarkom
- d. Piloitik astrositoma
- e. Pleomorfik ksantroastrostitom
- f. Subependimal dev hücreli astrostitom

### 2. Oligodendrogliyal tümörler

- a. Oligodendrogliom
- b. Anaplastik oligodendrogliom

### 3. Mixed gliomalar

- a. Oligoastrostitom
- b. Anaplastik oligoastrostitom

### 4. Ependimal tümörler

- a. Ependimoma
  1. Sellüler
  2. Papiller
  3. Clear cell
  4. Tanisitik

- b. Anaplastik ependimoma
- c. Miksopapiller ependimoma
- d. subependimoma

#### **5. Koroid plexus tümörleri**

- a. Koroid pleksus papillomu
- b. Koroid pleksus karsinomu

#### **6. Nöronal ve mixt nöroglial tümörler**

- a. Gangliositom
- b. Serebellumun displastik gangliositomu
- c. Desmoplastik infantil astrositomu
- d. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
- e. Gangliogliom
- f. Anaplastik gangliogliom
- g. Santral nörositom
- h. Serebellar liponörositom
- i. Filum terminalenin paragangliomu

#### **7. Nöroblastik tümörler**

- a. Olfaktor nöroblastom (estesionöroblastom)
- b. Olfaktor nöroepitelyom
- c. Adrenal gland ve sempatik sinir sistemi nöroblastomu

#### **8. Pineal parenkimal tümörler**

- a. Pineasitom
- b. Pineablastom
- c. Orta derecede diferansiyon gösteren pineal parenkimal tümör

#### **9. Embriyonal tümörler**

- a. Medullaepitelyom

- b. Ependimoblastom
- c. Medullablastom
  - 1. Desmoblastik medullablastom
  - 2. Large cell medulloblastom
  - 3. Medullomyoblastom
  - 4. Melanositik medulloblastom
- d. Supratentoryel primitif nöroektodermal tümörler
  - 1. Nöroblastom
  - 2. ganglionöroblastom
- e. Atipik teratoid/rabdoid tümör

#### **10. Orijini belirsiz glial tümörler**

- a. Astroblastom
- b. Gliamatosis serebri
- c. 3. ventrikül koroid gliomu

### **MENİNGEAL TÜMÖRLER**

#### **1. Meningotelyal hücre tümörleri**

- a. Meningioma
- b. Meningotelyal
- c. Fibröz
- d. Transisyonal
- e. Psammatöz
- f. Anjiyomatöz
- g. Mikrokistik
- h. Sekretuar
- i. Metaplastik
- j. Lenfoplazmasit zengin

- k. Clear cell
- l. Kordoid
- m. Atipik
- n. Papiller
- o. Rabdoid
- p. Anaplastik meningiom

### **3. Mezenkimal Meningotelyal Hücre Kökenli Olmayan Tümörler**

- a. Lipom
- b. Anjiolipom
- c. Hibernom
- d. Liposarkom
- e. Soliter fibröz tümör
- f. Fibrosarkom
- g. Malign fibröz histiositom
- h. Leiyomyom
- i. Leiyomyosarkom
- j. Rabdomyom
- k. Rabdomyosarkom
- l. Kondrom
- m. Kondrosarkom
- n. Osteom
- o. Osteosarkom
- p. Osteokondrom
- q. Hemanjiyom
- r. Epiteloid hemanjiyoendotelyom
- s. Hemanjiyoperisitom

- t. Anjiyosarkom
- u. Kaposi sarkomu

### **3. Primer melanositik doku**

- a. Diffüz melanositosis
- b. Melanositom
- c. Malign melanom
- d. Meningeal melanomatosis

### **4. Belirsiz histogenez tümörleri**

- a. Hemanjiblastom

## **PERİFERİK SİNİR TUMORLERİ**

### **1. Schwannoma**

- a. Sellüler
- b. Pleksiform
- c. melanositik

### **2. Nörofibrom**

- a. pleksiform

### **3. Perinörom**

- a. İntranöral perinörom
- b. Yumuşak doku perinöromu

### **4. Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSNT)**

- a. Epiteloid
- b. Diverjant mezenkimal ve / veya epiteloid farklılaşma gösteren MPSNT
- c. Melanotik
- d. Melanotik psammomatöz

## **LENFOMALAR VE HEMOPOETİK TUMORLER**

- 1. Malign lenfoma



2. Plazmositom
3. Granüositik sarkom

## **GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER**

1. Germinom
2. Embriyonal karsinom
3. Yolk sac tümör
4. Koriyokarsinom
5. Teratom

- a. Matür
- b. İmmatür
- c. Malign transformasyon gösteren teratom

## **6. Mixt germ hücreli tümör**

## **SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ**

### **1. Kraniofaringeom**

- a. Adamantinomatöz
- b. Papiller

### **2. Granüler hücreli tümör**

## **1.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malinitelerin %2'sini oluştururken çocukluk çağı malinitelerinin ise %20'sini oluştururlar. Santral sinir sistemi tümörleri içinde, ilk 15 yaşındaki primer tümörlerin yaklaşık % 40-45'i erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrositer kökenli tümörlerdir. Santral sinir sistemi tümörleri yaş dağılımı incelendiğinde çocukluk çağında pik yaptığı gözlenir. Yirmi yaşlarından 70 yaşına kadar giderek artan bir sıklık göstererek 70 yaşından sonra tekrar sıklığında azalma saptanır. Hemen tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre hafif bir fazlalık saptanmaktadır.

Histolojik tiplerine göre insidans incelemelerinde ise çocukluk çağı ile erişkinlerde belirgin farklılık gözlenmiştir. Çocukluk çağında astrositoma ve medulloblastomalar diğer tümörlerden daha sık saptanırken erişkin yaş grubunda ise glial tümörler ve meningiomalar belirgin olarak sık gözlenirler [7]. İnsidans çalışmaları, yıllar içinde santral sinir sistemi tümörlerinin sıklığında hafif bir artış olduğunu göstermektedir. Bunun oluşumunda çevresel etkenlerin derecesinin ne olduğu tartışmalı olmakla beraber bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının tanıyı kolaylaştırması açısından bu durumu açıklayabileceği düşünülmüştür.

Santral sinir sistemi tümörleri yaş cins ve zaman içinde insidans oranlarında değişkenlik göstermekle birlikte popülasyonlar arasında da farklılık göstermektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin önemli rol oynadığını gösteren kanıtlardan biri teknolojik olarak gelişmiş bir ülke olan Japonya'da, Amerika Birleşik Devletlerinden yaklaşık üçte bir oranda daha az primer beyin tümörü saptanmasıdır [8]. Aynı zamanda tüm Asya'da da SSS tümör sıklığı azdır. Yine aynı ülkede yaşayanlar arasında da beyaz ırkta SSS tümörü sıklığı siyah ırka göre belirgin olarak daha fazladır.

**Genetik ve ailevi yatkınlık:** Ailevi tümör sendromlarında belli herediter ve konjenital hastalıklar artmış bir SSS tümörü sıklığı ile birliktelik gösterir (Nörofibromatoz, Ataksiya Teleanjektazi, Turcot sendromu gibi). Yine genetik çalışmalarda meningiomalarda kromozom 22'de kromozom 9 ve 10'da kayıplar gliomalarda saptanabilir.

**Çevresel faktörler:** Literatürde çok sayıda çevresel ajanlarla SSS tümörleri sıklığı arasında ilişki kuran yayınlar mevcuttur. Çevresel faktörler içinde en iyi ortaya konulan faktör radyasyondur. İn utero dönemde, çocukluk çağında ya da erişkin çağda radyasyona tedavi veya tanısal amaç ile maruz kalma, artmış SSS tümörleri sıklığı ile birliktedir [9]. Erişkinlerde yüksek doz radyasyon ile özellikle meningiom sıklığında artış gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise yüksek doz radyasyon ile Glioblastoma multiforme yapılabilmektedir[10]. Enfeksiyon için de herhangi bir kesin kanıt olmasa da tüberküloz ve toksoplazma gondi ile yüksek grad glial tümörler arasında ilişki gösteren tek tek yayınlar mevcuttur. Sigaranın pasif ya da aktif içiciliği ile SSS tümörlerinde artış gösteren çalışmalar olmakla birlikte kanıtlanmış bir birliktelik mevcut değildir.

### **1.3. ASTROSİTER TÜMÖRLER**

WHO klasifikasyonu astrositik tümörleri iki ana kategoriye ayırır:

- 1) diffüz infiltran astrositer tümörler
- 2) daha iyi sınırlı astrositomların özel varyantları

Birinci grup astrositer tümörler, makroskopik görünümün ötesinde bir diffüz infiltrasyon gösterirler. Belirgin oranda da anaplastik progresyon gösterirler. İkinci grup ise genellikle iyi sınırlıdır ve komşu beyin dokusuna genellikle sınırlı infiltrasyon gösterirler. Çoğunlukla anaplastik progresyona sahip değildirler. Diffüz tipteki astrositomlar artan anaplazi oranına göre sınıflandırılırlar. WHO grad sistemine göre; WHO grad II (astrositom), WHO grad III (anaplastik astrositom), WHO grad IV (Glioblastoma multiforme).

#### **1.3.1. PİLOSİTİK ASTROSİTOM (WHO GRAD I)**

Düşük grad glial tümörlerin sık bir varyantıdır. Tipik olarak çocuk ve genç yaştaki erişkinleri etkiler. 1993 WHO sınıflamasında spesifik tip astrositer tümörler içinde yer almaktadır. Tüm intrakranyal glial tümörler içinde % 4-5 civarında saptanır. Çocukluk çağı beyin tümörleri içinde ise %15'lik bir kısmı oluşturur. Serebellar pilositik astrositomlar tipik olarak 9-10 yaşlarda, serebral astrositomlar ise 20'li yaşlarda saptanır. Pilositik astrositomlar orta hat yapılarında yerleşim gösterirler. Serebellum, 3. ventrikül çevresi ve optik yollar sık yerleşim yerleridir. Tanı öncesi klinik semptomların ortalama süresi 1 yıl civarındadır. Klinik semptomlar diğer glial tümörlerdekinden farklılık göstermezler. Görüntüleme yöntemlerinde iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekilli tümörlerdir. Bilgisayarlı tomografide hipodens veya izodens, yoğun kontrast tutumu gösterir. Kistik olanlarda ise mural nodul yoğun kontrast tutar. Manyetik rezonans incelemede tipik olarak iyi sınırlı etraf normal dokuya invazyon göstermeyen, T1'de hipointens, T2 de ise hiperintens lezyonlar olarak gözlenirler. Histopatolojik olarak ise juvenil ve erişkin tip olarak iki tip ayrılabilir. Pilositik astrositomlu hastalarda, total rezeksiyon veya radikal subtotal rezeksiyon sonrası beklenen 10 yıllık yaşam süresi % 100'e ulaşmaktadır. Subtotal rezeksiyon sonrası ise beklenen yaşam süresi 10 yıllık % 85'e düşmektedir [11]. Yalnız biyopsi alınan hastalarda ise 10 yıllık beklenen yaşam süresi ise % 44'dür. Pilositik astrositomlarda malign dejenerasyon beklenmez ve rekürrens olduğunda histolojik tip yine her zaman aynıdır.

### 1.3.2. ASTROSİTOM (WHO GRAD II)

Diffüz düşük gradlı glial tümörler, astrositomaların yaklaşık olarak %10-15'ini oluştururlar. Genellikle daha genç yaşları etkilerler ve ortalama etkilenen hastaların yaşları 35 dolayındadır. Hafif bir erkek predominansı mevcuttur. Sıklıkla nöbet, başağrısı ve yavaş ilerleyici nörolojik defisitlerle prezente olurlar. Genellikle yıllar ile ölçülebilen bir periyod içinde semptomlar gelişir. Karakteristik yerleşim bölgeleri subkortikal akmaddede ve tercihan frontal bölgededir. Bilgisayarlı tomografide karakteristik olarak iyi sınırlı, kontrast tutmayan, izodens veya hipodens, etrafında az miktarda ödem alanı bulunan tümörler olarak izlenirler. Manyetik rezonans incelemede ise T2 sekanslarda hiperintens, T1'de ise hipointens alanlar olarak görülürler. Genellikle MR incelemesinde BT incelemesine göre daha geniş bir lezyon alanı gözlenmektedir. Makroskobik morfolojileri tümör tipine göre değişkenlik göstermektedir. Protoplazmik tipte, tümör süperfisyel gri maddede kortikal genişleme alanı olarak gözlenirken, tümör sınırları net olarak izlenemez. Kist formasyonu ise siktir. Yumuşak ve homojen bir tümördür. Fibriler tümörler ise daha sert lastik kıvamındadır. Diffüz infiltran astrositer tümörlerde tanımlanan histopatolojik tipler şunlardır:

- 1) fibriler astrositom
- 2) gemisitositik astrositom
- 3) protoplazmik astrositom

Bir grad II astrositer tümör içinde her 3 hücre tipi de belli oranlar içinde bulunurken, önde gelen hücre tipine göre o tümör sınıflandırılır. Bunların içinde en sık görülen fibriler tümörlerdir. Gemisitositik astrositom grad II astrositer tümörlerin %20'sini oluşturur, sıklık açısından 2. sıradadır. Gemisitositik astrositomların prognozu diğerlerine göre daha kötüdür. Protoplazmik astrositer tümörler ise oldukça nadir olup tüm infiltran astrositomların %1'ini oluşturur. Fibriler astrositomlar değişken miktarda gliofibriler matriks içerirler. Astrositer tümör hücrelerinin sitoplazması perinükleer halka, fuziform veya belirgin elonge sitoplazma içerir. Gemisitositik astrositomlarda ise yuvarlak veya hafif angüle hücreler, eosinofilik sitoplazma ve ekzantrik nükleus mevcuttur. Protoplazmik astrositomlarda zayıf fibriller matriks mevcut olup, hücreler yıldızsal şekillidir. Bu hücre tiplerinin hepsinde hafif düzeyde atipi özellikleri

mevcuttur. Hücresel yapısal değişkenlik derecesi minimal düzeyden belirğine kadar farklılık gösterebilir. Mitoz, endotelial hiperplazi ve nekroz ise yoktur. Tüm diffüz infiltran astrositomların anaplastik astrositomaya progresyon riski mevcuttur. Özellikle fibriler astrositik tümörlerde bu oran %80'e kadar çıkmaktadır. Ancak bu diferansiyasyon farklılığının ne kadar bir latent periyoddan sonra geliştiği konusu tartışmalıdır. Düşük grad glial tümörlerde prognozun iyi olabileceğine işaret eden faktörler şöyle sıralanabilir. Genç yaş; gros total veya radikal subtotal rezeksiyon uygulanmış olması; Karnofsky performans skalasının yüksek olması; BT veya MR'da kontrast tutumu; Operasyon öncesi semptomların süresinin uzun olması. Düşük grad glial tümörlerde ortalama yaşam süresi 7,5 yıl kadar olup, beklenen 5 yıllık yaşam süresi % 60, 10 yıllık ise % 40 dolayındadır.

### **1.3.3. GLİOBLASTOMA MULTİFORME (GBM) VE ANAPLASTİK ASTROSİTOMA (AA) (WHO GRAD III ve IV)**

Erişkin yaş grubundaki en sık primer beyin tümörüdür. Primer beyin tümörlerinin dağılımı büyük oranda yaşla ilintilidir. Glioblastoma ve astrositomanın insidansı 14 yaş altında 100,000'de 0,2-0,5 iken 45 yaş üzerinde ise 100,000'de 4,5'a çıkmaktadır [12]. Aynı şekilde astrositomaların yaş ile yerleşim alanları da değişkenlik göstermektedir. Yirmibeş yaş altında astrositomaların 2/3'ü infratentoryel iken 25 yaş üzerinde ise %90 supratentoryel yerleşim gösterirler.

GBM ve AA'nın tüm primer beyin tümörleri içindeki oranı değişik yayınlarda %20'den %50'e kadar değişmektedir [13-15]. Sadece erişkin yaş grubu ele alınınca primer beyin tümörlerinin hemen hemen yarısından fazlasını GBM oluşturur. ABD'de GBM için ortalama yaş 60 dolayında iken AA veya diğer astrositomalarda ortalama yaş 50 dolayındadır [16]. GBM primer olarak gelişebilmekle birlikte daha düşük gradlı glial tümörlerden de progresyon ile gelişebilmektedir. Bu iki tip GBM, primer ve sekonder GBM olarak anılmaktadır. Primer GBM daha yaşlı insanlarda ve daha kısa bir klinik tablo ile karşımıza çıkarken, sekonder GBM, daha genç hastalarda ve genellikle aylar veya yıllar süren klinik tablolar ile kliniklere başvururlar.

Yıllar içinde de glioblastoma sıklığı artmıştır. Özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda ABD ve Kanada'da yetmişli yıllardan seksenli yılları ortalarına kadar tespit edilen glioblastom olguları yaklaşık 2 kat kadar artış göstermiştir. Bunun nedeninin ise teknolojik gelişmeler ile tespit edilme oranının artması olarak ortaya

konmuştur [17,18]. Yüksek grad glial tümörlerde buna benzer bir artış, son 7 yıl içinde %5'lik bir artış ile Fransa'da tespit edilmiştir [19]. AA ve GBM erkeklerde kadınlara göre, beyaz ırkda da siyah ırka göre bir miktar daha sıktır. GBM ve AA genellikle herhangi bir ailevi yatkınlık ya da tanımlanabilir bir çevresel etken olmaksızın sporadik olarak ortaya çıkarlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ortaya atılan hipotezlere göre düşük grad astrositomlardan basamak basamak GBM'e ilerleyiş kromozom 10 ve 17'de yerleşim gösteren supresör genlerin kademeli kayıplarından ileri gelmektedir [20,21]. Bu kayıplar tümör büyümesini ve heterojenitesini artıran dominant onkojenlerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Kromozom 10 ve 17'de kayıplar gliomalı hastalarda sıklıkla saptanmaktadır. Yine son zamanlarda primer ve sekonder GBM'lerde genetik profiller de farklılık göstermektedir. Primer GBM'lerde PTEN mutasyon veya delesyonları saptanırken sekonder GBM'lerde ise sıklıkla p 53 mutasyonları gözlenmektedir. Tüm bu bulgular glial tümörlerde bir genetik köken olduğunu göstermektedir.

#### **1.4. BEYİN TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Beyin tümürlü hastada, histoloji ve moleküler karakteristik haricinde pek çok prognostik faktör tanımlanmıştır. EORTC 22844 ve 22845 çalışmalarında yaş ( $\geq 40$ ) astrositoma histolojisi, tümör büyüklüğü ( $\geq 6$  cm) , orta hattı geçen tümör ve nörolojik defisit sağkalıma olumsuz etkisinin bulunduğu görülmüştür. Prognostik skorlama sonucunda iki veya daha az kötü prognostik durumun olması düşük risk (medyan sağkalım 7,7 yıl); üç veya daha fazlası ise yüksek risk (medyan sağkalım 3,2 yıl) olarak tanımlanmıştır (101). Buna ek olarak nöbet semptomlarının varlığı, semptomların süresi, hipervaskülarite, performans durumu yapılan cerrahinin tipi, radyoterapi, kortikosteroid uygulanması ve kemoterapide sağ kalıma etki edebilecek prognostik faktörlerdir (102).

Histolojik tanı, prognoz ile ilişkili en önemli faktördür. Tümör gradı ve özellikle tümör hücrelerinin pleomorfizmi önemli faktörlerden biridir. Nekroz, glioblastoma tanısında kritik önemi olan bir parametredir. Tümör lokalizasyonu, gelişebilecek nörolojik bozukluklar nedeniyle sağkalım açısından doğal prognostik faktör gibidir. Beyin tümürlü hastalarda, hasta yaşının artması ile ilişkili olarak, tümörün malignite potansiyeli artmakta ve prognoz kötüleşmektedir. Nöbet ve vaskülarizasyon bulguları, iyi prognoz ile ilişkili görünmektedir. Semptom süresinin uzunluğu, tümörün yavaş

büyüme hızıyla ilişkili olabileceğinden, uzun sağkalım mümkün olabilir. Performans durumu, nörolojik bulguların nitelik ve niceliğine bağımlı olduğundan prognostik öneme sahiptir (103,104).

Cerrahi tedavi Şekli ve rezeksiyon boyutu önemli prognostik faktörlerdir. Sadece biyopsi yapılan hastalar, subtotal (kısmi) veya total (tam) rezeksiyon yapılan hastalara göre kötü prognoza sahiptir (105,106,107,108) Prospektif ve retrospektif pek çok çalışma ışığında prognostik faktörler belirlenmiştir. Yüksek Gradlı Malign Gliomlarda RTOG kriterleri prognostik faktörleri belirlemede primer kaynaktır.

### **1.5. BEYİN TÜMÖRLERİNDE TANI METODLARI**

Beyin tümörlü hastaların ilk muayenesi, ayrıntılı bir hikaye almayı ve fizik muayeneyi kapsamalıdır. Aile hikayesi önemlidir. Beyin tümörü ile ilişkili olan herediter hastalıklar, kimyasal maddelere maruziyet, enfeksiyon hikayesi etiyolojinin belirlenmesinde yardımcı olabilir (109,110).

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler glial tümörlerin tanı, lokalizasyon ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştırmıştır.

Beyin tümörlerinde Bilgisayarlı Tomografi (BT), tanı koyma lokal tedavileri planlama, tümör boyutunu ölçme, tedavi altındaki hastalarda tümöre bağlı değişen, parametrelerin değerlendirilmesi ile etkinliğini belirleme ve tedavi sonrası takiplerinde tedaviye yanıtı ölçmede yaygın olarak kullanılan temel yöntemdir. Beyin tümörleri genellikle BT’ de hipodens lezyonlardır ancak izodens te olabilir. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben BT’de kontrast madde tutan bölgeler, tümör dokusunu yansıtır. BT’de kontrast madde tutulumu, neovaskülarite varlığı ile ilişkilidir. BT’de tümöral doku içinde yer alan düşük dansiteli alanlar, kanlanmanın zayıf olduğu alanları gösterir. Ayrıca bu bölgeler nekrozu da temsil eder. BT’de görülen tümör çevresindeki düşük dansiteli alanlar ise tümöre bağlı gelişen ödemi gösterir. BT, tanı ve cerrahi rezeksiyon sonrası tedavilere temel oluşturacak rezidüel tümör boyutunu belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (110,111,112).

MRG, yüksek rezolüsyonu, kemik artefaktının olmaması her düzlemde görüntü verebilmesi nedeniyle beyin tümörünün tespiti, lokalize edilmesi ve ödem, hidrosefali veya hemorajinin değerlendirilmesinde beyin tomografisine göre daha üstündür. Aynı zamanda MR ile radyoterapi planlamasının tümörün etrafındaki invazyon alanını da

kapsaması açısından daha uygun tedavi volümü sağladığı saptanmıştır (113). MR da glioblastomalar heterojen şekilde görünürler. Bu görünüm nekroz ve/veya kist oluşumuna bağlıdır. T1 görüntülerde genellikle santral yerleşimli hipointens alan mevcuttur. T2 incelemelerde ise değişik sinyalli heterojen hiperintens görünüm vardır. Tümörü çevreleyen çevresel ödem alanı T2 görüntülemeye daha belirgindir. intravenöz (iv) gadolinyum sonrası yapılan incelemelerde opaklaşma her zaman saptanır. Bu boyanma genellikle tümörün kalın düzensiz duvarında halkasal olmaktadır.

Teknesyum (Tc) 99, beyin sintigrafisinde kan beyin bariyeri ile ilişkili lezyonlar, damarsal lezyonları veya kan akımına bağımlı verileri elde etmek amacıyla kullanılmaktadır (109,114).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) malign büyüme nedeniyle gelişen nekroza bağlı olarak metabolizması hızlanan alanların farklılaşması sonucunda ortaya çıkan doku değişikliğini saptamaya yardımcı olan bir yöntemdir (109,110,114).

Single Photon Emission Tomografi (SPECT) ve PET tümör metabolizmasını anlamak ve radyasyon nekrozundan tümörü ayırt etmekte kullanılmaktadır. Malign hücrelerin normal dokudan daha fazla glikoz kullandığının bulunması üzerine '18-F-Florodeoksiglukoz' (FDG) kullanılarak PET çalışmaları genişletilmiştir. FDG-PET'in tanıda kullanılması araştırmacılara tümörün derecesini, biyopsi alanının lokalizasyonunu, tümör nüksünün tesbitini ve tümör nüksünü radyasyon nekrozundan ayırt etmeyi sağlamıştır.

MR Spektroskopi (MRS), glioma metabolizması çalışmalarında yeni bir görüntüleme tekniğidir. MRS aracılığıyla Fosfor(P) 31 ve hidrojen ölçümleri yapılarak enerji metabolizması haritası çıkarılabilir. Hücre zarının lipid metabolizması ve diğer hücre unsurları tanımlanabilir. Yapılan çalışmalarda fosfolipid hücre zarı içeriğinde bulunan kolin seviyesinin kronik radyasyon nekrozunda azaldığı bulunmuştur ve kolin seviyesinin tespiti ile tedaviye yanıt ölçümünün yapılabileceği söylenmektedir. (109) Beyin tümörlerinin gradını anlamak konvansiyonel MR ile her zaman mümkün değildir (115,116). Proton Manyetik Rezonans Görüntüleme (H-MRS) difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve MR perfüzyon görüntüleme dahil birçok noninvaziv nörogörüntüleme metodu beyin tümörlerinin gradını saptamak için kullanılmaktadır (97,98). H-MRS, tümördeki biyokimyasal değişikliklerle veriler sağlamaktadır. Kolin (Cho), hücre turnoverini belirleyen bir radyolojik marker olarak bilinir (117,118).



Proton MR Spektroskopisi (H-MRS) tümör-psödötümör ayırımında konvansiyonel MR'a göre daha üstündür (116,117).

Bilindiği gibi gliomaların evresi, tedavisi ve prognozu açısından tümör anjiogenezi ve kapiller permeabilite önemli kriterlerdir. Bunlar perfüzyon MR ile gösterilebilir. Glioma damarlanması tümör beslenmesini, oksijen iletimini sağlar. Ayrıca tümör infiltrasyonunu da yönlendirir. Perfüzyon MR ile tümör-normal doku, tümör-ödem sınırı, tümör-nekrotik doku sınırı ayırt edilir. Radyoterapi ve antianjiogenik tedaviye yanıtın takibinde kullanılabilir (100).

## **1.6. BEYİN TÜMÖRLERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI**

Malign glial tümörlerin belirlenen optimal tedavisi mümkün olan en geniş cerrahi rezeksiyon sonrasında uygulanan adjuvan radyoterapi ve seçilmiş olgularda kemoterapi şeklindedir (119,120,121).

### **1.6.1. Cerrahi**

Beyin tümürlü hastalarda cerrahi girişim ana tedavi yöntemlerindedir. İlk başarılı beyin tümörü cerrahisi 1884'de Bennett ve Godlere tarafından yapılmıştır. Cerrahi; sadece tümör yükünü azaltmakla kalmayıp, doğru doku tanısı ile tedavinin yönlendirilmesine de yardımcı olmaktadır. Ayrıca kafa içi basıncını düşürmekte ve nörolojik olarak düzelmeye sağlamaktadır. Uygulanacak rezeksiyonun kapsamı, tümör özelliklerine ve lokalizasyonuna göre çeşitlilik gösterir. Amaç tümörü mümkün olduğunca rezekt ederken, normal işlevlere minimal zarar vermek yani maksimal güvenli cerrahi yapmak ve hastanın yaşam kalitesini bozmamak olmalıdır (99).

Düşük gradlı astrositomlarda, tümörün lokalizasyonu ve lokal yayılım derecesine göre seçilecek cerrahi operasyon, ana tedavi yöntemidir. Amaçlanan maksimal güvenli cerrahi olmalıdır. Frontal, oksipital, temporal tümörlerde subtotal lobektomi veya parietel tümörlerde subtotal rezeksiyon tercih edilmektedir. Oligodendrogliolar total rezeksiyonla çıkarıldıklarında sağkalım açısından sonuçlar oldukça başarılıdır. Ancak yüksek gradlı veya miks subtipler, çevre beyin dokusunda yaygın infiltrasyona neden olduklarından, çoğunlukla subtotal rezeksiyon mümkün olmaktadır (121). İnfiltratif tümörlerde ise, çevre dokulara yaygın infiltrasyon yapıları ve/veya beyinin hayati bölgelerine yakın olmaları nedeniyle nörolojik hasara yol açmaksızın total rezeksiyon yapmak nadiren mümkün olduğundan; bu vakalarda çoğunlukla subtotal rezeksiyon

yapılmaktadır. Total rezeksiyon cerrahi sonrası ilk 24 saatteki MRG (T1/T2) ile değerlendirilir.

Cerrahi yaklaşımın etkinliğini değerlendiren prospektif, kontrollü, randomize çalışma yoktur. Çalışmalar standardize değildir. Ancak ameliyat ile elde edilen iyilik süresinin devamlılığı tümörün mümkün olduğu kadar rezeksiyonu ile mümkündür.

Steriotaksik Biopsi: Derin lokalizasyonlu lezyonlarda lezyonun konuşma merkezi gibi kistik alanlarda lokalize olduğu durumlarda, birden çok lezyonun varlığında lezyonun rezeksiyona alternatif yöntemlerle tedavisi tercih edildiğinde, lezyonun asemptomatik, hastanın yaşlı veya genel durumunun operasyona uygun olmadığı durumlarda doku tanısı amaçlı kullanılmaktadır. Stereotaktik Biopsi, morbidite ve mortalitesi oldukça düşük tanısal doğruluğu deneyimli patolog ile oldukça yüksek bir yöntemdir (122).

Tekrarlayan hastalık durumunda reoperasyon; nörolojik durumu bozulmamış seçilmiş vakalarda hem yaşam kalitesini, hem de yaşam süresini artırabilir ve adjuvan tedavilerin etkinliğini artırmaya yardımcı olabilir (99,119,121,122).

## **1.6.2. Radyoterapi**

### **1.6.2.1. Düşük Gradlı Glial Tümörlerde Radyoterapi**

Düşük grade'li beyin tümörlerinde radyoterapi lokalizasyon nedeniyle veya operasyon riski nedeniyle tümörün opere edilemediği vakalarda, tümöre yönelik primer tedavi yöntemi olarak kullanıldığı gibi; tümörün kısmen çıkarıldığı subtotal rezeksiyonlu olgularda adjuvan tedavi olarak uygulanabilmektedir (99,121). Düşük gradlı tümörlerin operasyon sonrası nükslerinde de bir tedavi seçeneğidir. Ancak düşük gradlı glial tümörlerde tedavi zamanlaması konusunda kesin bilgiler yoktur (123,124).

Düşük Gradlı gliomlarda radyoterapinin endikasyonları ve uygun dozları üç faz 3 çalışma ile incelenmiştir. EORTC 22845 çok merkezli çalışmasında 314 düşük gradlı glioma hastalarının 157' sinde postoperatif 54 Gy radyoterapi uygulanırken; kalan 157 hastaya progresyondan sonra radyoterapi uygulanmıştır. Erken radyoterapi ile medyan progresyonsuz sağkalımda anlamlı artış tespit edilmiştir. Erken radyoterapi alan kolda bu süre 5.3 yıl iken; progresyondan sonra radyoterapi uygulanana kolda 3.4 yıldır. ( $p < 0,0001$ ) Ancak genel sağkalımda anlamlı fark yoktur. Ayrıca epileptik nöbet kontrolü

erken radyoterapi kolunda daha iyi bulunmuştur (124). Bu çalışmada hastaların yaşam kalitesi üzerine yeterli bilgi yoktur.

EORTC 22844 çalışması düşük gradlı gliomlarda postoperatif radyoterapi dozları konusunda önemli bilgiler veren faz 3 çalışmalarından biridir. 171 hastaya postoperatif 45 Gy radyoterapi 25 fraksiyonda uygulanırken; 172 hasta 59.4 Gy toplam dozla 33 fraksiyonda tedavi edilmiş (133). Bu iki doz şeması arasında gerek genel sağkalım; gerekse progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Yine NCCTG, RTOG ve ECOG çalışmalarında düşük grade'li gliomlarda 28 fraksiyonda 50.4 Gy ile 36 fraksiyonda 64.8 Gy arasında fark araştırılmıştır. 5 yıllık genel sağkalım düşük doz tedavi alanlarda 72% iken ; yüksek doz tedavi kolunda %64 olarak bulunmuştur. Bu durum yüksek doz tedavilerin sağkalıma ek katkılarının olmadığını göstermiştir. Grade 3 ve 4 nörotoksisite yüksek doz tedavi kolunda iki kat daha sıktır.(%2.5 /%5)

Sonuç olarak düşük grade'li gliomlarda 1.8 Gy /fr tedavi dozu ile 46-54 Gy radyoterapi standart yaklaşımdır. MR'da görülen tümör volümüne 2 cm emniyet marjı eklemek yeterli gibi gözükmemektedir.

#### **1.6.2.2. Yüksek Gradlı Gliomlarda Radyoterapi**

Yüksek grad gliomlu hastalarda yapılan randomize çalışmalarda, cerrahi ardından radyoterapi uygulanması ile sağkalım avantajı bulunması günümüzde bu yaklaşımı standart hale getirmiştir (125,126,127,128).

Hachberg ve Pruitt'in çalışmasında (102) glioblastome tanılı hastaları 78%'inde rekürrenslerin tümör yatağı ve 2 cm çevresinde; %65'inde ise tümör yatağı ve 1 cm çevresinde olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular Wallner KE ve arkadaşlarının sonuçları ile benzerdir (123). Daha sonra yapılan pekçok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (127,128).

Kelly ve arkadaşları BT ve MR ardından streotaktik biopsi alınan 40 hastayı incelemişlerdir (129). Histolojik analiz göstermiştir ki; görüntülemeye kontrast tutan alanlar sıklıkla, tümöral dokuya karşılık gelmektedir. Beyin parankimi yada tümör hücrelerince infiltre edilmiş parankimal dokuda kontrast tutulumu nadirdir.MR görüntülerde T2 ağırlıklı kesitlerde parankimal infiltrasyon daha net seçilebilmektedir.

T2 ağırlıklı kesitlerde tümör infiltrasyonunun %88 oranında tanımlanabileceği düşünülmektedir.

Günümüzde yüksek gradlı gliomlarda 30-33 fraksiyonda 60 Gy toplam doz, standart yaklaşımdır. Walker ve arkadaşları doz-yanıt ilişkisini 420 hastalık bir seride incelediler (120). 50-60 Gy'lik dozlarda median sağkalımda anlamlı artış tespit edildi. Ancak konvansiyonel tedavilerde 60 Gy üzerinde doz kullanımının herhangi bir avantajı gösterilmedi. RTOG ve ECOG çalışmasında 60 Gy üzerine sınırlı hacme 10 Gy ek doz verilmesinin herhangi bir faydası gösterilmedi (95).

Hiperfraksiyone veya akselere rejimlerle doz artımı denenmiştir. Sadece Shin ve arkadaşlarının çalışmasında fayda sağlanmıştır (130). Diğer tüm çalışmalarda hiperfraksiyone rejimlerle sağkalım avantajı gösterilmezken; geç yan etkilerde ciddi şekilde artış tespit edilmiştir (131,132). Genç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada akselere hiperfraksiyone radyoterapi uygulanan 58 supratentorial yerleşimli glial tümör tanılı hasta 49 konvansiyonel radyoterapi uygulanan aynı tanılı hastalarla karşılaştırılmıştır. Ancak iki grup arasında GS ve PFS' da istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (96).

## **1.7. PATOLOJİ**

### **1.7.1. Gros morfoloji**

AA ve GBM otopsi sırasında veya cerrahi sırasında karşılaşılan en dramatik lezyonlardır. Tümör genellikle soliddir. Santral bölgede likefaksiyon, nekroz ve mikrokistik yapılar gözlenebilir. Genellikle geniş kist yapısı içermez. Bazen kırmızıya çalan gri-kahve renktedir. Kapsül içermez, normal dokuya diffüz infiltrasyon gösterir. Pia veya araknoid alana yayılabilir. Tümörün infiltrasyon alanını sınırlamada dura iyi bir bariyer oluşturur. Çevre doku parlak ve ödemlidir. Kalsifikasyon genellikle yoktur.

### **1.7.2. Histopatoloji**

GBM'de hücre morfolojisi ve doku yapılanmasındaki ileri derecede değişkenlik Hemotoxylin-Eosin gibi rutin boyalarda ışık mikroskopisinde gözlenir. Hücrelerde hiperkromatik farklı büyüklüklerde nükleuslar izlenir. Pembe sitoplazma adeta ayakçıklar gibi multiple fibriler uzantılar içerir. Mitotik figürler her zaman mevcuttur. GBM'lerde endotelial hiperplazi ve nekroz alanları mevcuttur. Bu iki değişiklik olmaksızın GBM tanısının konulmamalıdır.

AA'da ise artmış hücre yoğunluğu, sık mitotik figürler, atipik nükleer ve sitoplazmik morfoloji gözlenir ancak nekroz alanları mevcut değildir. Histolojik özelliklerin bazılarının; nükleer değişkenlik, hücre dansitesi, endotelyal hiperplazi ve nekroz yaşam süresi üzerine anlamlı derecede etken olduğu gösterilmiştir. Astrositlerin sitoplazmalarında bulunan glial fibriler asidik protein (GFAP), doğal olarak da astrositer tümörlerde de yüksek oranda saptanırlar. Ancak ileri derecede yüksek gradlı astrositer tümörlerde GFAP saptanmayabilir.

Son zamanlarda, “nükleolar organizatör bölgeleri” (NOR's)'ı gösteren gümüş boyaları ve Ki-67 proliferasyon indeksi histopatolojik incelemelerde rutin tetkikler haline gelmeye başlamışlardır. NOR's nükleolusda bulunur ve genlerin transkripsiyonunun bir göstergesidir. Dolayısıyla ile AgNOR astrositik tümörlerde histolojik grad ile korelasyon gösterir.

### **1.7.3. Beyin tümörleri proliferasyon potansiyeli**

Bazı proliferasyon göstergeleri, tümörün agresif davranışını öngörmeye, alışlagelmiş histopatolojik tanı ve gradlama sisteminden daha çok bilgi vermektedir. Bugün için bu konuda ilgi daha çok düşük gradlı tümörler üzerinde yoğunlaşmıştır. Hoshino ve ark. Tümörlerin histopatolojik olarak aynı olmasına karşın farklı proliferatif potansiyelleri olabileceğini ortaya koymuştur [22]. Bu amaç ile kullanılan tümör proliferasyon göstergeleri aşağıda özellikleri ile tartışılmıştır.

### **1.7.4. Mitotik figür sayısı**

Mitotik indeks olarak da tanımlanan bu ölçüm, doku kesitlerinde rutin Hemotoksilin- Eosin boyası ile mitotik figürlerin basitçe sayımına dayanır. Çoğu tümör ve glial tümörler dahil tümörlerde gradlama şemasını belirleyen en önemli özellik tanımlanabilir mitotik figürlerdir.

### **1.7.5. Bromodeoksiüridin Iododeoksiüridin (BUdR-IUdR)**

5 Bromodeoksiüridin halojene edilmiş timidin analogudur. Hücre siklusunun S fazında DNA'ya integre olur. Tıpkı H timidin gibi cerrahi öncesi hastaya BUdR'nin verilmesini gerektirir. Biopsi materyalinde. BUdR'e karşı monoklonal antikolar standart immunohistokimyasal metodlarla saptanır. BUdR işaretli indeksler tümör büyümesi, rekürens oranı, hasta yaşam süresi ile korelasyon gösterir. Direkt sistemik uygulama gerektirmesi yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Gerekli olan doku

miktarının fazla olması, suboptimal doku elde edilebilmesi de yine yaygın kullanımını engellemektedir. [71].

### **1.7.6. Nükleolar organize edici bolge ilişkili proteinler (AgNOR)**

Nükleolar organize edici bölgeler (NOR's), ribozomal RNA genlerini encode eden nükleolusda bulunan DNA loop'larıdır Bu NOR's ile birlikte olan proteinleri, interfaz nükleus da gösterebilen gümüş kolloid histolojik teknikler mevcuttur (AgNOR's). AgNOR diğer göstergelerden farklı olarak hücre siklusunda 1 veya daha fazla faza sıkı bir şekilde bağımlı olan bir tetkik değildir. Tümör büyüme potansiyelini indirekt bir ölçümünü gösterir. AgNOR sayısı ile glial tümörlerde histolojik grad arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir. [22].

### **1.7.7. Ki-67 / MIB 1**

Siklusun G1, S, G2 ve M fazlarındaki hücrelerinde bulunan nonhiston nükleer proteinde lokalize bir antijen olan Ki-67 epitopuna karşı gelişir. Bu proteinin tam olarak fonksiyonu bilinmemektedir. Ki-67 "labeling indeks" diğer proliferasyon indeksleri ile ve bir çok primer beyin tümöründe grad ile doğru korelasyon gösterir MIB I labeling indeks de yine yapılan çalışmalarda beyin tümörlerinde yüksek grad ile korelasyon göstermiştir. [71].

## **1.8. BEYİN METASTAZLARI**

Akciğer kanserli olgularda beyin metastazı oldukça sık karşılaşılan bir klinik sorun olup, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) olgularda tanı anında yaklaşık %10 beyin metastazı vardır ve hastalık sürecinde bu oran daha da artar. Rezeke KHDAK'lı olguların %25'inden fazlasında nüks yeri beyindir. Beyin metastazlı olgularda kötü prognoz beklentisi olduğu için tedavi yaklaşımı genelde semptomatik tedavi yönünde olmaktadır. Tedavide küçük bir hasta grubunda metastazektominin yeri olduğu, genel tedavi yaklaşımının ise palyatif kranial radyoterapi olduğu belirtilmektedir. Küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) de tanı anında %10 civarında beyin metastazı olup, takip sırasında bu oran %25-35'e çıkmaktadır (**Tablo 1**) [28]. Uzun sağkalıma sahip hastalarda oran daha da artmaktadır. Kemoterapiye duyarlı bir tümör tipi olan KHAK'da, tedavi yaklaşımının sadece kemoterapi ya da radyoterapinin tedaviye eklenmesi gerektiği durumlar

mevcuttur. Bugün için, akciğer kanserli olgularda sık karşılaşılan bir klinik sorun olan beyin metastazlarında kranial radyoterapi standart bir tedavi yaklaşımıdır.

**Tablo 1. Akciğer Karsinomlarında Beyin Metastaz Oranları (28)**

Histopatoloji	Pr. Kafa ış.yapılan	Kontrol gr.	Total
Yassı Hc. Ca.	% 5 (2/60)	%10 (5/70)	%88
Adeno Ca.	% 0 (0/14)	%29 (5/19)	%18
Büyük Hc. Ca.	%12 (3/28)	%13 (3/26)	%12
Diğer	%16 (2/34)	%10 (3/30)	%8
Küçük Hc. Ca.	%22 (5/25)	%33 (5/17)	%26

## 1.9. PROFİLAKTİK KRANİAL IŞINLAMA

Küçük hücreli akciğer karsinomatında, profilaktik kafa ışınlamasının santral sinir sistemi metastaz insidansını azalttığı birçok araştırmada gösterilmiştir. Bleehan ve arkadaşları, profilaktik kafa ışınlamasının beyin metastazı insidansını %22'den %8'e, Rosen ve arkadaşları ise %17'den %0'a indirdiğini bildirmişlerdir . Birçok çalışmada, sistemik tedaviye tam cevap alınıp beyin ışınlaması yapılan hastalarda, uzun süren yaşam rapor edilmiştir.

Beyin metastaz akciğer kanserli hastalarda majör problemdir. Küçük hücreli karsinomda, otopsi serilerinde %40 oranında beyin metastazı tespit edilmiştir

Akciğer adenokarsinomunda ve büyük hücreli karsinomlarda, küçük hücreli akciğer karsinomundaki kadar sık santral sinir sistemi metastazı bildirilmiştir Küçük hücreli akciğer karsinomunda beyin metastazları genellikle diğer organ metastazları ile birlikteyken, küçük hücreli olmayan akciğer karsinomlarında beyin genellikle ilk ve tek yayılım yeridir. Bir çalışmada beyin metastazı akciğer adenokarsinomlarında %38 oranında görülürken yassı hücreli karsinoma hiç rastlanmamıştır. Başka bir çalışmada ise %54'e karşılık %13 olarak bulunmuştur (72)

## **1.10.NORMAL BEYİN DOKUSUNDA RADYOTERAPİ SONRASI PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER**

Radyoterapiye maruz kalan beyin dokusunda gri ve beyaz cevher ayrımı belirsizleşmiş ve normal nöroanatomî sınırları kaybolmuş olabilir. Nadiren kistik kavitasyonlar görülebilir. Ayrıca uzun süre radyoterapi uygulanan olgularda, etkilenen lobda beyaz cevherde kayba bağlı küçülebilir. Santral sinir sisteminde radyasyon etkileri genellikle geç dönemde görülmekle beraber, radyoterapiye bağlı erken değişiklikler başlıca beyaz cevherdedir ve mikroskobik olarak multiple sklerozdaki akut plağı andıran demiyelizasyon ile karakterizedir. Geç dönem etkiler ise basit koagülasyon nekrozu ve anormal damarlanmalardır. Diğer alanlarda ise demiyelizasyon belirgin özelliktedir ve oligodendrial hücrelerin myelin kılıflarının kaybı ile karakterizedir. Genellikle akson sayısında belirgin derecede azalma vardır. Damar duvarlarında anormal endotelial hücreler ile birlikte fibrinoid ve hyalen değişiklikler ile perivasküler fibrozis bulunmaktadır. Erken dönemde ise kan damarlarında dejeneratif değişiklikler bulunmaz, ancak lenfosit ve plazma hücresinden oluşan perivasküler infiltrasyon görülmektedir. Radyasyona maruz kalan beyin dokusunda hem insanlarda hemde deneysel olarak hayvanlarda büyük bizar görümlü astrositler dikkat çekmektedir. Atipik makrofajlar radyasyona karşı reaktif bir yanıt yada erken neoplastik gelişimin yansıması olabilmektedirler.(73)

## **1.11.BEYİN IŞINLAMALARININ GEÇ YAN ETKİLERİ VE YAŞAM KALİTESİ**

Radyasyonun bilişsel fonksiyonlara olan etkileri hastalarımızın yaşam kalitesini belirlemektedir. Radyasyon, düşünce, hafıza, konsantrasyon ve konuşma, gibi fonksiyonların bozulmasına neden olabilir ve yaşam kalitesini düşürür. Bilişsel disfonksiyonlar akut, erken-gecikmiş ve geç-gecikmiş dönemde ortaya çıkabilir. Akut, steroidlerle önlenir. Erken, kendiliğinden tamamen iyileşir. Geç, iyileşmez ve progresiftir.

Radyasyon tedavisini de geç yan etkileri belirler. Kritik organ ve dokuların tolerans dozları aşılmamalıdır. Radyasyona bağlı geç bilişsel disfonksiyonlar genellikle tedaviden 1 yıl sonra ortaya çıkarlar. Geri dönüşsüz ve progresiftirler (67)



## 1.12.BELLEK VE ÖĞRENME SÜREÇLERİ

Bellek, öğrenilmiş olan bilgilerin saklanmasını sağlayan bir bilişsel süreçtir. Bu süreç geçmişi ve geleceği birbirine bağlayan köprüdür; bellek, ruh sağlığı açısından kritik önem taşıyan kimlik algısını, uyumun ve dolayısıyla da ruh sağlığının temelidir. Bellek bozukluğu en sık rastlanan bilişsel bozukluklar arasında yer alır; bazı hastalıklarda hastalığın özünü oluşturur (amnezik sendromda olduğu gibi), bazılarında ise temel belirtilere sekonder olarak gelişir (alkolizmde olduğu gibi) Belleğin bazı özel alanlarında bozulma normal yaşlanmada da meydana gelmektedir. Yaşlanmayla etkilenen bellek süreçleri arasında çalışma belleği (working memory), sözel bellek, planlama ve örgütleme gerektiren koşullu çağrışımsal öğrenme bulunmaktadır [68, 69]. Karakaş ve arkadaşları BiLNOT Bataryası kapsamındaki testleri, yaşları 20-65 aralığında değişen toplam 1811 deneğe uygulamıştır. Bu çalışmada da yaşla birlikte belleğin çeşitli yönlerinde azalma meydana geldiği görülmüş, en yavaş düşüşün bellek uzamında (viziospasyal), en hızlı düşüşün ise mantıksal bellekte olduğu belirlenmiştir. Bellek bozukluğunun, hastalık tablolarının yanında normal yaşlanmada da sık gözlenmesi, bu bilişsel sürecin değerlendirilmesini yani nesnel yöntemlerle ölçülmesini kritik hale getirmektedir. [70]

Bir bilginin bellekte yer alması; bilginin özümsemek kodlanmasını (encode), depolanmasını (storage) ve geri-çağırılmasını (retrieval) içerir. Buna göre belleğin değerlendirilmesi yani muayenesi; kodlama, depolama ve geri-çağırma mekanizmalarını içermeli, bu süreçler sözel ve görsel bellek için ayrı ayrı değerlendirilmelidir.. Kapsamlı bir bellek değerlendirmesinde ise, öncelikle, belleğin tüm boyutlarını ölçen bir test kullanılmalı, daha sonra da özel testlerle belleğin belirli bölümlerinin ayrıntısına inilmelidir. [68, 69].

Basit bir bakışla, tüm klinik nöropsikolojik enstrümantasyonun kognitif alanın değerlendirilmesi amaçlı geliştiği söylenebilir. Ancak, nöropsikolojik değerlendirme uzun ve zahmetlidir, görel olarak az sayıda profesyonelin sahip olabileceği karmaşık bir tecrübe ister. Bu tecrübeye sahip davranış nörologları ve klinik nöropsikologların çalışma alanları sadece demansa sınırlı değildir. Bir nöroloji alt disiplini olarak “Yaşlılık ve Demans” veya yavaş yavaş dönüşmekte olan yeni ismiyle Geriyatrik Nöroloji, Psikiyatri alanından ise Geriyatrik Psikiyatri temel çalışma alanları olarak demansı belirlemiş disiplinlerdir. Başlıca onların çabasıyla, zihinsel işlevlerin normal ve

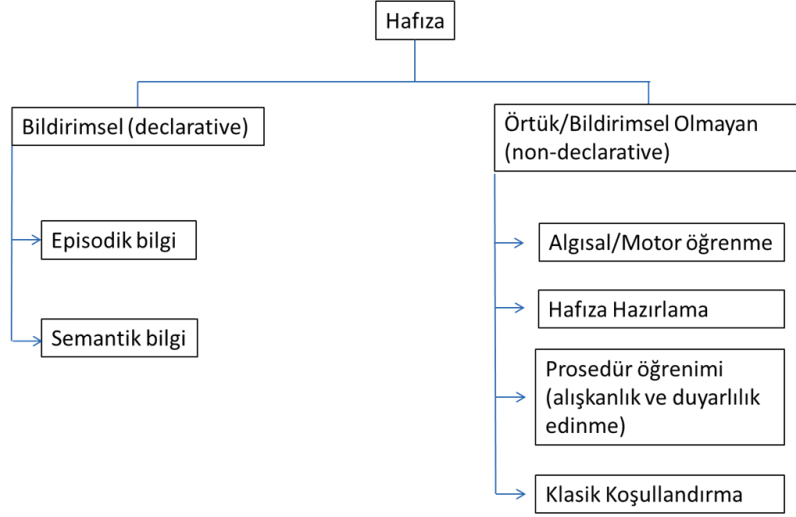
hastalıklı durumlarda değerlendirilmesine yarayan nöropsikolojik nicel ve nitel değerlendirme tekniklerinin yanı sıra, demanslı hasta popülasyonları na uyarlanabilecek, 3 kardinal alan içinden bir kısım özellikleri ölçen ve genellikle nicel bilgi sağlayan bir dizi değerlendirme aracı, yani ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçekler kognitif alanda, nöropsikolojik testlere göre daha kaba ve yüzeysel olmakla birlikte, uygulanması ve sonuçların yorumlanması daha kolaydır. [70]

### **1.12.1. Hafıza Nedir?**

Psikolojide hafıza, bir organizmanın bilgiyi depolama, saklama ve sonrasında geri çağırma yeteneği olarak tanımlanmıştır. Bilgiyi (görülen, işitilen, düşünülen, hissedilen, vb. şeyleri) algılama, düzenleme, kodlama, saklama ve hatırlamayla/tanımayla (kullanmayla) tanımlanan bilişsel bir süreçtir. Hafıza, hem süreç, hem varsayılan fiziksel bir yer hem de o yeri işgal eden bir bütünlük (bilgiye karşılık gelen sembolik temsiller) anlamında kullanılmaktadır. İnsan aklının geçmiş deneyimleri hatırlaması ve unutulması normalde uyumlayıcı bir şeydir. Hatırlama olmaksızın öğrenme, düşünme ve akıl yürütme olamaz. Öte yandan, unutulmanın da bellek izlerinin zamanla silinme eğilimi sayesinde mümkün olan zaman yönelimi, eski yapıların kaybedilmesi veya bastırılması yoluyla yeni bilgileri öğrenmeye uyum sağlama gibi birçok işlevi vardır. (memory evaluation in older adults 2012) (133)

### **1.12.2. Hafıza Kaça Ayrılır?**

Nörobilim üzerine yapılan araştırmalar hafızanın beynin tek bir kısmına değil, nöroanatomik açıdan birbirinden farklı ve ayrışık kısımlarına ait sistemlerin çalışması ile işlediğini göstermiştir (Schacter & Chiu, 1993; Squire 1992; Zola-Morgan & Squire, 1993). Kognitif açıdan hafıza aşağıdaki şekilde belirtilen kısımlardan oluşur: (**Şekil 1**)



**Şekil 1. Beynin hafıza sistemleri (Squire, 1992)**

Bildirimsel bellek doğrudan doğruya bilinçli erişime açık olan ve olgulara, kavramlara, olaylara ilişkin bilgileri (başkalarına bildirilebilecek, anlatılabilecek bilgileri) içeren bellektir. Bildirimsel bellek içerisinde semantik ve epizodik olarak iki tür bilgi yer alır (Tulving, 1972). Semantik bilgi kaynağı artık tespit edilemeyen tecrübe ile oluşmuş genel konseptlerden oluşur (örneğin kelimelerin anlamları, gramer kuralları ve diğer abstrakt konseptler). Episodik bellek belli bir zaman ve yerde olan bir tecrübeye yönelik bilgilerdir (örneğin önceki gün radyoda işitilen bir hebere yönelik detaylar, yeni tanışılan bir insanın ismi, anahtarınızı bıraktığınız yer). Yaşlı insanlar genellikle episodik bellekle ilgili şikayetler de bulunur ve bu da nöropsikolojik irdeleme için önemli bir odak konusu teşkil eder. Bildirimsel olmayan/örtük bellek kişinin farkındalığı olmadan heterojen çeşitliliğe sahip bilginin öğrenilmesi ile oluşan bellektir (Schacter & Chiu, 1993). Örtük bellek hafıza hazırlama (memory priming), prosedür öğrenimi (alışkanlık ve duyarlılık edinme), klasik koşullandırma, algıya dayalı motor öğrenmeyi ihtiva eder.(133)

### **1.12.3. Hafızayla İlgili Beyin Bölgeleri Nelerdir?**

Yeni edinilen bilgilerin eski bilgilerle bütünleştirilmesi, pekiştirilmesi ve bellek izleri olarak kaydedilmesinden mediyal-temporal bölge (özellikle hipokampus), diensefalik bölgeler ve bazal önbeyin sorumludur. Bellek işlevlerinin stratejik kontrolü ve yönlendirilmesi ile ilgili süreçler ise frontal bölgelerce yürütülür: bilgilerin uygun şekilde kodlanması, geri çağırma için gerekli ipuçlarının üretilmesi, yanıtların uygunluğunun denetlenmesi, uygunsuz yanıtların baskılanması, bilgilerin zamansal ve

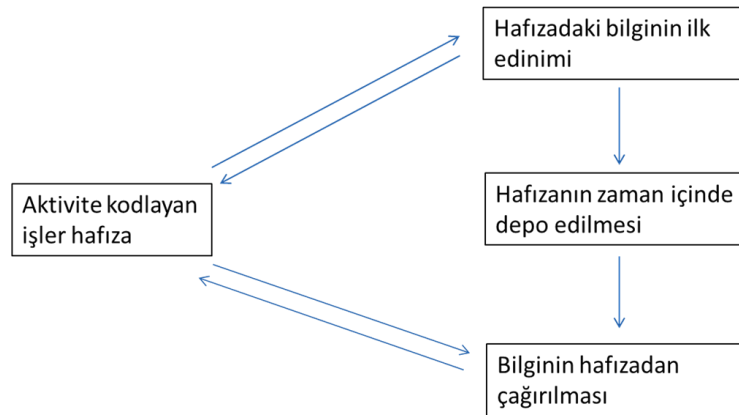
uzamsal sıralaması gibi (Luria 1980). Frontal loblar davranışın ve hareketin tüm öğelerini birleştiren ve bütünleştiren bağlantılar ve geri bildirimli devreler içerir. Alexander ve arkadaşları (1986) tarafından tanımlanan bu fronto-subkortikal devrelerin her biri bilişsel işlevler ve davranışın yürütülüp yönetilmesinde önemli işlevleri yerine getirir. Frontal loblar sadece bu devrelerle değil, aynı zamanda diğer heteromodal kortikal bölgelerle olan bağlantıları aracılığı ile de tüm beyin etkinliklerine katılıp bunları bütünleştiren, yürüten, denetleyen, izleyen ve gerektiğinde değiştiren bir üst yapı, kontrol merkezi görevini yürütür (Demirci ve Kuzugüdenlioğlu 2004). Frontal loblar bellek işlevleri açısından da çok önemli bir rol oynarlar. Bellekte kayıtlı bilgilerin kontrolü ve yönlendirilmesi frontal loblar aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu nedenle frontal lobların ‘bellekle eşgüdüm içinde çalıştığı’ söylenebilir (Stuss ve Levine 2002). Frontal loblar bellekten bilgi geri-çağırma (memory retrieval) sürecinde denetleme, doğrulama ve bilginin zaman ve mekan özelliklerinin saptanması gibi işlevlerde de aktif bir role sahiptir (Parkin 1997, Stuss ve Levine 2002). Tüm bu işlevleri göz önüne alınarak, frontal lobların bellekten geri çağırma sürecinde de yürütücü/yönetici rol oynadığı söylenebilir.(133)

Bildirimsel bellek birbiriyle bağlantılı üç beyin bölgesi ile alakalıdır: medial temporal lob, diensefalon, ve bazal forebrain (Damasio, Graff-Radford, Eslinger & Damasio, 1985). Medial temporal lob yeni hafızanın edinmesi ve öğrenilip benimsenmesinde önemli rol oynar. Amigdala özellikle edinilen hafızanın duygusal ilişkilendirilmesinde önemli bir rol oynar. Medial temporal lob aynı zamanda Alzheimer hastalığında ilk etkilenen bölgelerdendir. Diencefalonda oluşan lezyonlar doğrudan bellek kaybı (amnesia) ve tuhaf davranışlara ( ki frontal lob fonksiyon bozukluğunu işaret eder) sebep olur. Bu tuhaf davranışlar arasında hafızaların karıştırılması, gerçek dışı hafıza ve hafıza bozukluğunun farkında olmamak gibi durumlar vardır. Bildirimsel bellek açısından büyük önemi olan üçüncü bölge ise bazal forebrain'dir. Nörotransmitter sistemlerden en önemlisi cholinergic sistemdir ve cholinergic nöronlardaki bozukluk Alzheimer hastalığının karakteristik özelliklerindedir (Coyle, Price & DeLong, 1983). Medial temporal lob, diencephalon, ve bazal forebrain bildirimsel bellek için çok önemli olmakla birlikte kalıcı hafıza edinimi ve kullanımı bu bölgelerde sağlanmaz. Bu işlev neokortex tarafından yapılmaktadır. (Squire, 1992). (133)

Örtük belleğe ait farklılaşan kısımlar bildirimsel belleğe ait beyin kısımlarından farklı bölgelerle ilgilidir. Örneğin, motor öğrenme ile ilgili fonksiyonlar, arabayı kullanmayı öğrenmek gibi, subkortikal yapılarla ve basal ganglia içerisinde yer alan caudate nukleus ile ilintilidir (Heindell, Butters & Salmon, 1988). Hafıza hazırlama ve işleme posteriör neocortical alanlara bağlıdır (Keane, Gabrieli, Fenema, Growden & Corkin, 1991). Kelime odaklı hafıza hazırlama ise tempoparietal korteks ile ilişkilidir (Keane, 1991). Klasik koşullandırma için ise cerebellum kritiktir (Thompson, 1986). (133)

#### 1.12.4. Bilgi Hafızada Nasıl Depolanır?

Hafıza ile ilgili aşamaları ve faaliyetleri tanımlamak için şekilde verilen model önerilebilir. Hafıza oluşumu hatırlanacak bilginin edinimi safhası ile başlar. Bilgiye dair dikkat, algılama ve hafızaya kodlanması gerekir. Burada gereken dikkat mevcut kapasiteyi aşabileceği için beyin edineceği bilgi konusunda seçici davranır. Bilgi daha sonra mevcut bellekteki öğrenilmişliklerle anlamlandırılacak bir üst düzey kodlama ile işlenir. İlk edinimi sağlanan bilgi daha sonra hafıza deposuna girer. Günlük hayatın aktiviteleri içerisinde hafıza deposunda yer alan birçok bilgi her an kullanılmaz. Ancak bu depodaki bilginin durum ve koşullara göre erişilme potansiyeli hep vardır. Son aşamada yer alan bilgi hatırlama uzun dönemli hafızadan bilginin ediniminden ibarettir. Merkezi işler hafıza kodlama, depolama ve çağırma süreçlerinin anlaşılmasında merkezi rolü olan bir modeldir. İşler hafızanın çalışma biçimi yeni bilginin kodlanması ve bilginin geri çağırılması sırasında yardımcı ipuçları çalıştırılması ile ilgilidir.(Şekil 2) (133)



Şekil 2. Hatırlamanın önemli öğeleri

### **1.12.5. Hafıza Türleri Nelerdir?**

Bellek kavramı birbirinden farklı işlevleri içerir; günümüzde belleğin farklı türlerinin olduğu kabul edilmektedir (Ellis ve Hunt 1983, Koppitz 1977). Bellek sisteminde duyuşsal kayıt, kısa-sürelî bellek (KSB) ve uzun süreli bellek (USB) olmak üzere üç depodan bahsedilmektedir (Koppitz 1977). KSB bilginin kısa süreli depolandığı ve USB'ye aktarıldığı hipotetik alana karşılık gelmektedir. KSB kısıtlı bir depolama ve işleme kapasitesine sahiptir (Keane ve ark. 1991). Çalışma belleği (ÇB) KSB'nin bilgiyi anında işleyebilen ve geçici olarak bellekte tutulmasını sağlayan kısmıdır. Prefrontal süreçlerde çalışma belleğinin rolü, Fuster (1989) tarafından ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. USB ise bilginin çok daha uzun süreler korunduğu, kapasitesi sınırsız hipotetik bellek alanına işaret etmektedir (Ellis ve Hunt 1983). (133)

USB ile ilişkili olarak, Tulving (1983)'in tek kademeli (monohiyerarşik) bellek organizasyonuna göre epizodik, semantik ve süreçsel olmak üzere üç ayrı bellekten bahsedilmektedir. Semantik bellek dünya hakkındaki genel bilgi ve kavramlarla ilişkili bilgiyi içerirken, epizodik bellek zaman ve yere bağılı anılara ilişkin bilgileri içermektedir. Süreçsel bellek ise, işlemlerin nasıl yapılacağına ilişkin bilgi verir (Karakaş 1997). Belleğe ilişkin bir başka sınıflamada örtük ve açık bellek türlerini içermektedir (Graf ve Schacter 1985). Açık bellek önceki yaşananların bilinçli hatırlanmasına karşılık gelen bellek alanını ifade eder. Örtük bellek ise kodlanan bilginin, bireyin bilinçli hatırlaması olmaksızın, verilen görevlerde performansı etkilemesinden çıkarsanan bir bellek türüdür (Crabb ve Dark 1999). (133)

### **1.12.6. Hipokampus Koruması Ve Nörokognitif Bozukluk**

Hipokampus ve limbik sistemin radyasyondan korunması umut veren yapılar arasındadır. Bir çok yayında gösterilmiştir ki bu yapıların hasarı nörokognitif bozulmayla sonuçlanan yan etkilere neden olmaktadır. Artık günümüzde bir çok merkez risk altındaki ve intrakranial metastazı olan hastalarda ışınlama yaparken bu hassas noktaları korumaya çalışmaktadır ayrıca son datalar bu bölgelerin korunmasının intrakranial tümör kontrolünü riske atmadığını göstermektedir [29].

Radyasyona bağılı geç bilişsel disfonksiyonlar tedaviden 4 ay ile 1 yıl sonra ortaya çıkmaya başlar. En çok korktulan yan etki radyonekrozdur. Örneğin, frontal loblarda

nekroz ağır hafıza, konuşma ve düşünce bozukluklarına neden olacaktır. Radyasyon etkisiyle diffüz lökoensefalopati ve serebral atrofi de gelişebilir [30].

Radyoterapi uygulanan hastada etkilenen beyin bölgesine göre değişen bilişsel disfonksiyonlar ortaya çıkacaktır. Örneğin, talamus hasarı retrograd amneziye, Wernicke'nin etkilenmesi afaziye neden olacaktır. Özellikle hipokampüsün radyasyona toleransının düşük olduğu gözlenmektedir. Beyin dokusunun, radyasyona tolerans dozları kabaca bilinmektedir. Tüm beyin ışınladığında 45 Gy ile %5, 60 Gy ile %50 nekroz gelişmektedir [31]. Doz ve hacmin fonksiyonu ile yapılan hesaplardan ve deneysel çalışmalardan tolerans dozları, beyin dokusunun 2/3'ü için 50 ve 65 Gy, 1/3'ü için 65 ve 70Gy bulunmuştur [33, 34]. Parsiyel beyin ışınlamalarında geç etkileri araştıran az sayıda çalışmada ışınlanan hacmin önemli olduğu gösterilmektedir. Kafa tabanı kordomaları ve kondrosarkomalarında 70 cm<sup>3</sup>'ten büyük ve küçük hacimde ışınlananlarda temporal lob hasarı %31 ve %7 olarak bildirilmiştir [35]. Beyin sapının toleransı maksimum dozla değil, yüksek doz alanında kalan doku hacmi ile ilişkili bulunmuştur [36].

Yine de, yüksek doz TBRT'den kaçınılmalıdır. Tolerans dozunu aşmayan 2 Gy'den küçük fraksiyonlarla tedavilerin bilişsel fonksiyonlara etkisi olmadığı yönünde yayınlar mevcuttur. [43, 44].

Bilişsel fonksiyonları çok sayıda faktör etkiler: Tümör, anksiyete, depresyon, ameliyat, kemoterapi, antiepileptikler, steroidler, immünoterapi, hormon tedavisi, anemi, hipoksi ve paraneoplastik sendromlar, gibi. Radyasyonun etkisini ayırmak için düşük doz radyasyonun bilişsel fonksiyonlara etkilerine bakılabilir. Radyasyonun bilişsel fonksiyonlara etkisini diğer faktörlerden, özellikle tümör etkisinden ayırabilmek için kafa tabanı ve baş-boyun bölgesi RT çalışmalarına da bakılabilir. Beyin tümörü dışı nedenlerle ışınlananlarda bilişsel fonksiyonları araştıran, hipofiz adenomu, paranazal sinüs tümörü ve nazofarenks kanseri tanılı hastalarda yapılmış çalışmalarda, Hipofiz tümörlerinde, cerrahiye RT ilavesinin bilişsel fonksiyonları etkilemediği gösterildi. Bilişsel gerilemedem tümör ve hormonal anormallikler sorumluydu [48, 49]. Paranazal sinüs tümörlerinde durum farklıydı. Radyonekroz oluşma riski %4'ü geçiyordu. Önemli bilişsel kayıplar saptandı [50, 51]. Nazofarenks kanserinde de benzer sonuç bildirildi [52, 53]. Bu çalışmalar, beyin tümörü olmayan hastalarda yapıldığı için RT'nin bilişsel işlevlere etkisi konusunda, daha doğru bir yorum yapmamıza yardımcı olmaktadır.

Veriler radyobiyojik bilgilerimizi de desteklemektedir. Toplam dozun, fraksiyon büyüklüğünün, hacim etkisinin ve bilişsel fonksiyonlarla ilgili beyin alt bölgelerinin radyasyona tolerans dozlarının önemini göstermektedir. Bilişsel gerileme için doz sınırlayıcı beyin alt bölgelerinin limbik sistem, özellikle hipokampus, ayrıca talamusun arka medial bölümleri ve neokorteks olduğu bilinmektedir.

Eskiden, erken ve geç yan etkilerin radyasyonun endotel ve gliyal hücrelere etkisi sonucu olduğu düşünülmekteydi. Ancak, geç etkilerin yıllar sonra ortaya çıkması açıklanamıyordu [54]. Bugün, RT’de geç etkilerin dokuların bozulmuş iyileşme yanıtından kaynaklandığı düşünülmemektedir. İyileşme yanıtı uyarıldığında, örneğin rekürrens olursa geç etki de ortaya çıkacaktır [55]. Beyin için yorumlarsak; enfeksiyon, travma ya da doğrudan tümör progresyonu uzun süre psikonörolojik fonksiyonları iyi olan hastanın hızlı bilişsel gerilemesine neden olmaktadır. Bu akılda tutularak düşük grade’li gliyal tümörlere [DGG] bakılmalıdır. Tedavi seçimi tartışmalıdır. Hastaların uzun sağkalımı yaşam kalitesinin önemini ortaya çıkarmıştır. 1996 ve 2002’de sonuçlanan 2 çalışma bu tümörlerde doz sorununu çözmüştür [56, 57]. 45-65 Gy arasında fark olmadığı, 50-54 Gy toplam dozun 1.8 Gy/fraksiyon verilmesi önerilmektedir. Ancak, bu çalışmalar DGG tümörlerin tedavisinde çok daha önemli bir soruya yanıt verememiştir. Bu nedenle, daha sonra “European Organisation for Research on Treatment of Cancer” (EORTC) , "cerrahiden sonra hemen RT mi, yoksa takip mi yapılmalı," sorusuna yanıt aramıştır [58]. Uzun süreli takip sonunda erken RT ile progresyonsuz sağkalım 2 yıl daha uzun bulunmuştur. Genel sağkalım değişmemektedir. Bunun nedeni, takipte kalan hastaların rekürrens sonrası RT ile genel sağkalımı, erken RT yapıp rekürrens gelişen hastaların genel sağkalımından daha uzun olmasıdır. Burada, "Kranial RT’nin bilişsel fonksiyonları geriletmediğini bilmemiz, DGG tümörlerde tedavi seçimimizi etkilemeli mi?", sorusuna EORTC çalışmasını yorumlayarak yanıt vermeye çalışılacaktır. Bu çalışmadaki en önemli sorun yaşam kalitesine bakılmamış olmasıdır. Genel sağkalım farkı olmaması RT’nin cerrahiden hemen sonra olduğu gibi, rekürrensten sonra da etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, yaşam kalitesine bakılmamış olması nedeniyle, bu çalışmadan progresyona kadar geçen süredeki farkın, klinik gerilemeye kadar geçen süreyi yansıtmadığı anlaşılamamıştır. Diğer bir deyişle, rekürrens mi bilişsel gerilemeyi hızlandırmaktadır, yoksa daha önce RT yapılmış olması mı rekürrens geliştiğinde bilişsel gerilemeyi hızlandırmaktadır, sorusu yanıtlanamamıştır. EORTC 22845 çalışmasından DGG



tümörlerin tedavisi için: DGG tümörlerde cerrahiden hemen sonra 2 Gy'den küçük fraksiyonlarla toplam 54 Gy'i aşmayan tutulan alana 1-2 cm emniyet marjı ile RT yapılması progresyonsuz sağkalımı uzatarak bilişsel fonksiyonları korumaktadır. Fokal defisitleri, Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu (KİBAS) bulguları ve bilişsel kayıpları olanlarda hemen RT yapılmalıdır, sonuçları çıkmıştır. Düşük grade'li gliyal tümörlerde bilişsel fonksiyonları araştıran çalışmalar, bu hastalarda bilişsel kayıpların genellikle olduğunu göstermektedir. Nedeni, tümör ve antiepileptiklerle tedavidir. Çok az bilişsel gerileme vakası RT ile ilişkilendirilebilmektedir. Radyasyon nedeniyle olanlar da tüm beyin ışınlanması yapılanlar veya büyük fraksiyonlarla tedavi edilenlerdir [59]. Çözüm bilişsel fonksiyonların tümör kontrolü ile korunduğunun gösterilmesindedir. Beyin fonksiyonlarına RT'nin olumlu etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır: Florodeoksiglukoz – Pozitron Emisyon Tomografi [FDG - PET) ile beyin tümörlü hastalarda RT'den 1 hafta sonra tümör glukoz metabolizmasının azaldığı ve normal beyin metabolizmasının arttığı bildirilmiştir [60]. Düşük grade'li beyin tümörlerinde RT sırasında amino asit metabolizmasında düşme, RT tamamlandıktan sonraki 7 ayda yükselme ve ardından hızlı düşüş olduğu bildirilmiştir [61]. Bir çalışmada da, tümörü kontrol edilebilen hastaların yaşam kalitesinin ve bilişsel fonksiyonlarının tümörü progrese olan hastalardan daha iyi olduğu gösterilmiştir [62]. Bu nedenle, cerrahiden sonra RT mi, takip mi, diğer bir deyişle geç RT mi yapılmalı, sorusunun yanıtı şöyle olmalıdır: Her iki tedavi yaklaşımında da uzun süreli sağkalım elde edilebildiğine göre bilişsel fonksiyonların korunması önemlidir. Genç, yalnız epileptik nöbet yakınmaları ile gelen ve tümörü çıkarılmış hastalar yakın takibe alınabilirler. Tüm diğer, rekürrens riski yüksek hastalara hemen yapılmalıdır. Çünkü rekürrens bilişsel fonksiyonlarda hızlı kayıp ile birlikte ortaya çıkmaktadır [63].

Radyasyonun neden olduğu bilişsel kayıplarla ilişkili faktörler: Fraksiyon dozu, toplam doz, toplam tedavi süresi ve ışınlanan beyin hacmi şeklinde özetlenebilir. Hasta faktörleri: Yaş, genetik yatkınlık, varolan nörolojik hastalıklar (multipl skleroz, gibi), sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, gibi) ve eş zamanlı kemoterapidir. Radyoterapi ile kemoterapinin birlikte kullanılması bilişsel fonksiyon kayıplarını artırmaktadır. Bu artış eş zamanlı kullanım ile ardışık kullanıma kıyasla daha fazladır. Nörotoksik ilaçlarla birlikte RT uygulandığında kayıplar daha fazla olmakta ve RT'ye tolerans düşmektedir [64]. Sistemik (kemoterapi) ile lokal tedavilerin (RT ve/ya cerrahi) bilişsel fonksiyonlara etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, lenfoma ve meme kanseri

tanısıyla kemoterapi uygulananlarda, tedaviden 15 yıl sonra ağır bilişsel gerileme saptanırken, yalnız lokal tedavilerle çok az değişiklik olduğu bildirilmiştir. Beyin tutulumu olmayan bu hastalarda sistemik tedavinin ağır bilişsel gerilemeye neden olması önemlidir [65]. Kanseri tanımlı hastaların kemoterapisinde ve ilaç seçiminde de bilişsel fonksiyonlara etkilerinin dikkate alınması gerekmektedir.



## 2. İSTATİSTİK

İstatistik bilim dalında Mann-Whitney U testi niceliksel ölçekli gözlemleri verilen iki örneklemin aynı dağılımdan gelip gelmediğini incelemek için kullanılan bir parametrik olmayan istatistik testidir. Bu yöntemle iki örneklem verilerini ele alıp bu verilerin aynı anakütleden mi yoksa değişik iki anakütleden mi geldiği sorununun incelenir.

T-test tekniği ana kütleden çekilen örnek kütle hacmi yeterli büyüklükte olmadığındaveya ana kütle dağılımının normal olduğuna dair kuşku duyulduğunda uygulanan sınama istatistik tekniğidir. T-testi örnek boyutunun küçük olduğu ve evrene ait standart sapmaların bilinemediği durumlarda t dağılımından yararlanarak:

1. İncelenen bir değişken açısından bir gruba ait ortalama değerinin önceden belirlenen (öngörülen) değerden farklı olup olmadığını;
2. İncelenen bir değişken açısından bağımsız iki grup arasında anlamlı farkın olup olmadığını
3. İncelenen bir değişken açısından herhangi bir grubun farklı şartlar altındaki tepkileri arasında anlamlı farklılığın olup olmadığını

incelenmesine yönelik hipotezleri test etmeye çalışan bir analiz yöntemidir.

3 farklı T testi vardır:

1. Tek örneklem(Grup) için T Testi (One – Sample T Test)
2. Bağımsız Örneklem için T Testi (Independent Samples T Test)
3. İlişkili Ölçümler için T Testi (Paired Samples T Test)

Bağımsız Örneklem için T Testi, birbirinden bağımsız 2 grubun veya örneklemin bağımlı bir değişkene göre ortalamalarının karşılaştırılarak ortalamalar arasındaki farkın belirli bir güven düzeyinde (%95, %99 gibi ) anlamlı olup olmadığını test etmek için kullanılan istatistiksel bir tekniktir. Sosyal bilimler alanında yapılan bu test ile bağımsız iki gruba test uygulandıktan sonra iki grubun teste ilişkin ortalamaları arasındaki farkın önemli olup olmadığı belirlenir [66].

İlişkili Ölçümler için T Testi ile genel anlamda aynı ya da eşleştirilmiş örneklem grubu üzerinde gerçekleştirilen ilişki iki ölçüme ait ortalama karşılaştırılır. Sosyal

bilimleer alanında yapılan araştırmalarda bu test ile, tek guruba iki test uyguladıktan sonra testlere ilişkin ortalamalar arasındaki farkın önemli olup olmadığı belirlenir. Bu test ile aynı zamanda iki ölçüm ya da değişken arasındaki ilişki de belirlenir. İlişki ölçümler için 3 durum kullanılır. [66].

Bir sonucun istatistiksel anlamlılığı örneklemdaki gözlemlenen ilişki (değişkenler arasında) veya farklılığın (ortalamalar hakkında) sadece şans eseri (luck of the draw) oluşması ihtimalidir ve bu örneğin seçildiği popülasyonda bu tip bir ilişki veya farklılık bulunmamaktadır. Bir sonucun istatistiksel anlamlılığı sonucun doğru (popülasyonu temsil etmesi bakımından) olarak kabul edilme derecesini söyler. P-değeri bir sonucun azalan bir indexte güvenilirliğini gösterir. P-değeri küçüldükçe, bulguların geçerli olma olasılığı o derecede artar. P-değeri gözlemlenen sonucumuzun geçerli olduğu görüşünü, yani sonucun “popülasyonu temsilcisi” olduğunu içeren hata ihtimalini gösterir. Örnek verecek olursak eğer p değeri 0.05 ise (mesela 1/20), değişkenler arasındaki ilişkinin şans eseri olma ihtimali % 5'tir. Birçok araştırma alanında 0.05'lik bir p-değeri kabul edilebilecek sınır hata seviyesi olarak alınıştır

## **2.1. AMAÇ**

Kliniğimizde tedavi gören hastalarda, maksimum tümör kontrolünün yanında minimum normal doku hasarı ve tedavi yan etkisi hedeflemektediriz. Beyin tümörlerinin tedavisinde kaliteli bir yaşam uzun süre yaşamak kadar önemli olduğunu düşünmekteyiz. Beyin radyoterapisinden sonra takip edilen hastalarımızın birçoğunda farklı düzeylerde bilişsel fonksiyonlarda düşme görölmektedir. Buna dayanarak yaptığımız çalışmada beyin metastazları yada primer tümörler nedeniyle radyoterapi gören hastalarda, tedavi öncesinde sağlıklı kontrol gruplarına göre bilişsel bozukluklarının olup olmadığının belirlenmesini ve radyoterapinin akut ve subakut dönemlerinde farklı hipokampus dozlarına bağlı olarak nörokognitif fonksiyon değişikliklerinin saptanmasını amaçlayarak bu çalışmayı planladık.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. OLGU KARAKTERİSTİKLERİ

Çalışmamıza, 04.01.2013-08.04.2013 tarihleri arasında 15 yeni tanı almış hasta ve bu hastalarla benzer yaş ve eğitim düzeylerine sahip 15 kontrol grubu, toplam olarak 30 kişi dahil edildi. Hasta seçiminde, Karnofski Performans Skalası  $\geq 80$  ve beklenen yaşam süresi 1 yılın üzerinde olmasına, Santral sinir sistemini etkileyen parkinson, multiple skleroz, serebro vaskuler olay nörolojik hastalık öyküsü olmamasına dikkat edildi. Hiçbir hastanın özgeçmişinde bipolar bozukluk şizofreni, kronik depresyon tanısı yoktu. Son 6 ay içinde kronik alkol, uyuşturucu madde ve antipsikiyatrik ilaç kullanımı ve 1.derece akrabalarında psikiyatrik hastalık öyküsü mevcut değildi. Çalışmamızda radyoterapi alan hastaları 4 ana grupta toplayabiliriz gruplar şu şekildedir; 1. profilaktik kranial ışınlama, 2.metastatik beyin tümörleri, 3.yüksek gradeli beyin tümörleri, 4.düşük gradeli beyin tümörleri. Bu gruplardaki hasta dağılımları ise şu şekildedir; postoperatif, glioblastoma multiforme tanısı almış 3 hasta, postoperatif anaplastik ependimom tanısı almış 1 hasta, postoperatif, anaplastik oligodendriogliom tanısı almış 2 hasta, menengiom tanısı almış 2 hasta, akciğer adeno karsinomu soliter beyin metastazı tanısı almış 4 hasta ve küçük hücreli akciğer ca nedeniyle profilaktik kranial ışınlama uygulanan 3 hasta. küçük hücreli akciğer karsinomu nedeniyle profilaktik kranial radyoterapi tedavisi alan hastalar radyoterapiden 3 ay önce 4 kür cisplatin (D1-3) + etaposid (D1-3) tedavisi, 1 ay öncede toraks bölgesine konsolidasyon radyoterapisi tedavisi almıştır. Akciğer adenokarsinomu Soliter beyin metastazı nedeniyle ışınlanan hastalar ise radyoterapi bitiminden sonra 6 kür gemitabin (D1-D8) ve, Cisplatin (D1) kemoterapisi aldı. GBM nedeniyle ışınlanan hastalar radyoterapiyle eşzamanlı temozolamid (75mg/m<sup>2</sup>) KT' si ve radyoterapi bitiminden sonra 6 kür temazolamid (150/200mg/m<sup>2</sup>) KT'si aldı. Tüm hastalar tedavisini planlandığı şekilde ara vermeksizin tamamladı.

## **3.2. BT SİMÜLASYON, TEDAVİ PLANLANMASI VE DOZ VOLÜM HİSTOGRAMI (DVH)**

### **3.2.1. Radyoterapi**

#### **3.2.1.1. Hasta Sabitleme**

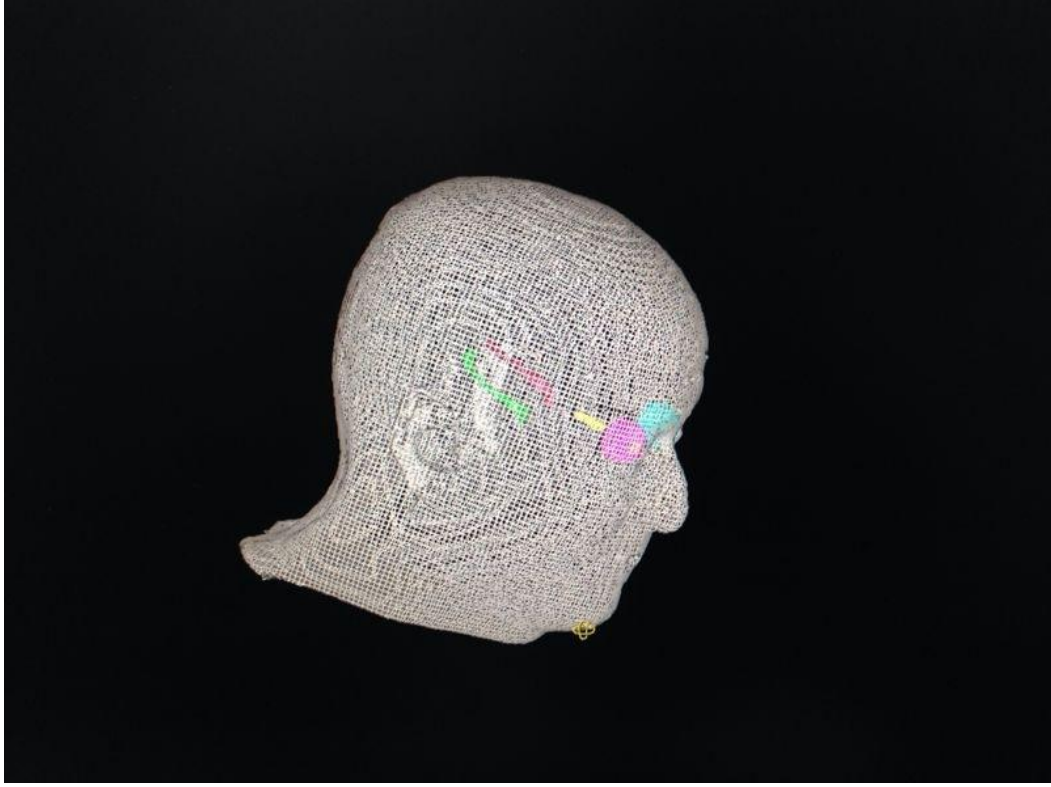
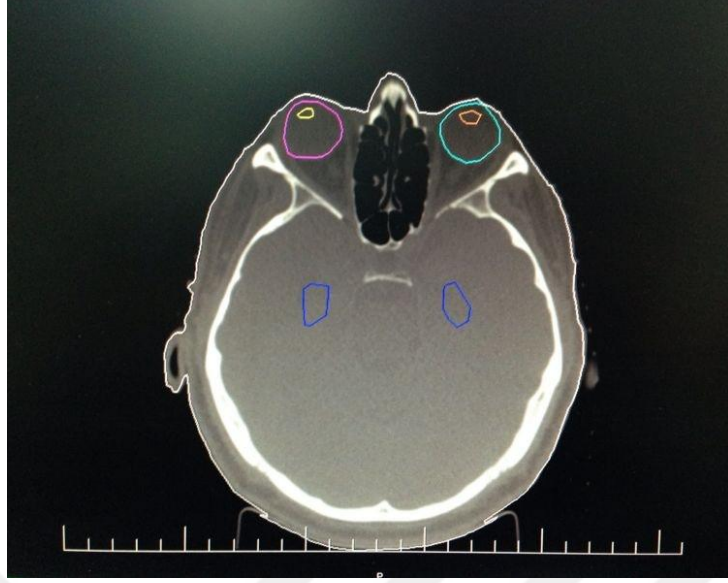
Hastalar sırtüstü pozisyonda hastanın konforunu sağlayacak ve boynu tedavi boyunca destekleyecek şekilde en uygun baş yastığı kullanılarak termoplastik maske yardımı ile sabitlenmiştir

#### **3.2.1.2. Planlama Tomografisi**

Hastaya tedaviye alınacağı koşullarda GE lightspeed RT 16 CT Scanner cihazında 1,25 mm kesit aralığında planlama BT çekilmiştir. Görüntüleme başın en üstünden 3. Servikal vertebra hizasına kadar yapılmıştır.

#### **3.2.1.3. Konturlama**

Referans kontür istasyonu olan Eclipse™ (ver. 6.5) aktarılan CT görüntüleri, TOMOCON (Tetramed™, Slovak republic) kontür çalışma istasyonunda konturlanmıştır. Hedef ve kritik organların konturlaması 1,25 mm aralıklı planlama BT kesitleri üzerinden RTOG atlası kullanılarak yapılmıştır. Bütün hastalar için simülasyon CT de kullanılan termoplastik maske yardımıyla baş pozisyonu simülasyon pozisyonunda olması sağlanarak kliniğimizin radyoloji bölümü bünyesinde olan 1,5 tesla/64 MHz, Siemens Magnetom Avanto®, Numaris/4 syngo® B17 MR cihazıyla füzyonda kullanılmak üzere 1,25 mm kesit aralığında T1 MPR sekansta beyin MR görüntüleri elde edilmiştir. ).MRG görüntüleri planlama BT ile füzyon yapılmıştır. BT görüntülemeleri ile planlama bilgisayarında GTV (varsa), CTV, PTV çizilmiştir. Risk altındaki organlar olarak göz, lens, optik sinir, kiazma, beyin sapı, değerlendirilmiştir. Hipokampus ve sağ ve sol frontal lob konturlaması MR füzyon eşliğinde T1 kontrastlı aksiyel kesitlerde Radiation Therapy Oncology Group [RTOG] 0933 protokolü dikkate alınarak yapılmıştır (Şekil 3).



**Şekil 3. Hipokampusün anatomik ve radyolojik görüntüleri**

**Tedavi Hacimleri ve ilgili Dozlar:**

Bütün normal doku ve hedef volümler tek bir doktor tarafından çizilmiştir. Normal doku ve hedef volüm çizilmesinde standart protokoller uygulanmıştır. Prowess

Panther V5.01 planlama sistemi ve Precise (Elekta <sup>TM</sup>) release 2.16 üç boyutlu tedavi planlama sistemlerine DICOM formatında görüntüler aktarıldı

### **Planlama:**

Yüksek gradeli (grade 3-4) beyin tümörlü 6 hastaya 30 fraksiyonda 60 Gy, intrakranial meningioma tanısı almış 2 hastaya 28 fraksiyonda 50.4 Gy, soliter beyin metastazlı 4 hastaya 10 frx da 30 Gy ek doz olarak lezyon bölgesine 5 fraksiyonda 10 Gy toplam 40 Gy, küçük hücreli akciğer karsinomu nedeniyle profilaktik kranial ışınlama yapılan 3 hastaya 10 fraksiyonda 25 Gy doz tanımlandı Tedavi planı yaparken hipokampüs riskli organ kategorisine alınmadı ve bu nedenle rutin pratiğimizde yapıldığı gibi herhangi bir koruma, plan aşamasında yapılmadı..

### **Plan değerlendirilmesi:**

Risk altındaki organların ve hedef volümün aldığı dozlar doz volüm histogramında (DVH) değerlendirilmiştir.

**a)Hedef volüm sarımı:** Verilen dozu en az volümün %95'nin alması sağlanmıştır. Dmax %7'ye kadar kabul edilmiştir.

**b)Tolerans Dozları:** Kliniğimizde uygulanan standart doz sınırlamaları ve optimizasyon parametreleri kullanılmıştır.

- Beyin sapı Dmax < 54 Gy
- Optik sinir Dmax ≤ 54 Gy
- Kiazma Dmax ≤ 54 Gy
- Lens Dmax ≤ 5 Gy

### **3.2.2. Hipokampus DVH Analizi**

DVH de sağ, sol ve bilateral hipokampüs dozlarının maximum değeri, volumun %10 %20 %30 %40 %50 %80 ve %100 ünün aldığı doz, frontal lobun maximum minimum ve mean dozları ve bu doz dağılımına göre nörokognitif testlerdeki değişiklikler değerlendirildi.

Tedavi plan onayı poliklinik sorumlu hekimi tarafından verildi



### 3.2.3. Tedavi

Doktor tarafından onaylanan tedavi planının port film ile kalite kontrolü sonrası tedavi uygulanmıştır. Hastalar planlandığı şekilde Elekta Synergy Platform lineer hızlandırıcı tedavi cihazı 6 MV ve 15 MV'luk foton demetleri kullanılarak tedaviye alındı.

### 3.2.4. Tedavi süresince Takip

Hastalar tedavi başlangıcında itibaren tedavi süresince haftalık olarak takip edilmiş. Tedavi süresince gelişen akut yan etkiler için gerekli destek tedavisi uygulanmıştır.

## 3.3. NÖROKOGNİTİF TESTLER

Bütün katılımcılar uzman nöropsikolog eşliğinde hafıza fonksiyonlarını değerlendiren nörokognitif testlere tabi tutuldu. Testler tedavi öncesinde 1 defa, tedavi sonrasında 1,5. ve 4. aylarda olmak üzere 2 defa toplam 3 kez uygulandı. Her test için yaklaşık 1'lik saat süre ayrıldı. kontrol gruplarına yalnızca 1 defaya mahsus olmak üzere test uygulandı. Bunun nedeni 4 ay içinde sağlıklı popülasyonda testlerde anlamlı değişim beklenmemesiydi. (83,87) Bu testlerle birlikte hastaların hafıza fonksiyonlarındaki bozuklukların dereceleri tespit edildi. Her hasta için aynı yaş grubu, cinsiyet, benzer eğitim ve sosyodemografikl gruptan sağlıklı kontrol grubu alındı. Kullanılan hafıza testleri şunlardır:

- 1) Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu : (anlık hafıza, öğrenme, şekil belleği, kelime hatırlama, spontan hatırlama testleri)
  - a) Mental kontrol
    - I. Güncel bilgi
  - b) Digit span dikkat skalası
    - I. Digit back
    - II. Digit forward
  - c) Logical memory
    - I. Hikaye belleği testi
  - d) Görsel hafıza testi

- I. Block design testi
- e) Word list (kelime listesi)
  - I. Kayıp
  - II. Kendiliğinden hatırlama
  - III. Sözel bellek öğrenme (kümülatif öğrenme)
  - IV. Anlık bellek
  - V. Kritere ulaşma
  - VI. Yanlış tanıma
  - VII. En yüksek öğrenme
  - VIII. Tanıma belleği
- 2) Standartize Mini Mental Test
- 3) Saat çizme testi
- 4) Stroop testi
- 5) Beck depresyon ölçeği
- 6) Beck anksiyete ölçeği

### **3.3.1. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (Wechsler Memory Scale-Revised: WMS-R)**

WMS-R, Wechsler Bellek Ölçeğinin (Wechsler Memory Scale: WMS), pek çok bakımdan yeniden düzenlenmiş olan son şeklidir (Wechsler 1987). D'Elia ve arkadaşlarına (1989) göre WMS-R, belleği en kapsamlı biçimde değerlendiren, psikometrik bakımdan da en gelişmiş olan ölçme aracıdır. WMS-R'deki alt testler yoluyla sözel ve görsel bellek anlık (immediate) veya gecikmeli (delayed) olarak ölçülmekte, test ayrıca, bellek süreçleriyle yakından ilişkili olan dikkat ve konsantrasyon konusunda ölçümler sağlamaktadır. Testten elde edilen 21 puan kullanılarak, genel bellek ve dikkat/konsantrasyon adı verilen iki özet puan da hesaplanmaktadır. Bu iki puan arasındaki fark amneziyi demanstan ayırdetmekte; testten hesaplanan 16 temel puan, Alzheimer tipi demans, multipl skleroz, Korsakoff sendromu, alkolizm ve depresyon gibi hastalıkların herbirine özel öğrenme ve bellek

bozukluklarının tanımlanmasında kullanılabilir (Spreeen ve Strauss1991). WMS-R'nin, beynin temporal ve hippokampal bölgelerinin işlevselliğiyle ilgili olduğu kabul edilmektedir (Lezak 1995).roth ve crasson sözel ve görsel- mekansal (visuospatial) alt testlerden hesaplanan gecikmeli bellek puanlarının, çeşitli türden beyin hasarı (tümör ve radyoterapi sonrası etkiler dahil) olan hastaları kontrol hastalarından ayırt ettiğini göstermiştir.

WMS-R 13 alt testten oluşmaktadır. Bu alt testlerde dikkat ve konsantrasyon (Genel Bilgi Yönelim, Zihinsel Kontrol, Sayı Dizisi ve Görsel Bellek Uzamı) ile sözel ve görsel bellek anlık ve gecikmeli olarak ölçülmektedir. (fikir Belleği, Mantıksal Bellek I ve II, Görsel Çağrışım Çiftleri I ve II, Sözel Çağrışım Çiftleri I ve II, Görsel Üretim I ve II) (Wechsler, 1987). Testin Türk örnekleme için elde edilen faktör yapısı büyük oranda orijinal testin yapısına uymuştur. Sadece Görsel Bellek Uzamı I ve II alt testleri dikkat ve konsantrasyondan ayrılmış bunlar görsel yönelim olarak adlandırılan bir başka faktör altında yer almıştır. (Karakas ve ark. 1998, 2000, Karakas 2004).

### **3.3.2. Stroop Testi (Stroop Test)**

Stroop testi karıştırmalara (uygun olmayan cevap eğilimi) karşı koyabilmeye çok duyarlı bir testtir. Farklı renklerle yazılmış sözcüklerin renklerinin tanımlanması, renkleri ifade eden sözcüklerin farklı renklerle basıldığında hangi renkle basıldığının ayırt edilmesi ilkesine dayanır. Özellikle testdeki yavaşlamanın bir yanıtın engellenmesinde başarısızlık ya da seçici dikkatte bozulma anlamı taşıdığı bildirilmektedir. Bu testde her bir renk ismi başka bir renkte yazılmıştır: Örneğin kırmızı kelimesi mavi renkte, mavi kelimesi sarı renkte yazılmış olabilir; denekten bu kelimeleri okuma yönündeki kuvvetli eğilimini bastırması ve ne renk mürekkeple yazılmış ise bu rengin adını söylemesi istenir. İlk aşamada hastanın teste uyumunu arttırmak ve renk adlandırma eğilimini oluşturmak için bir dizi şeklin renklerinin okunması istenir. İkinci aşamada renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunması istenir. Son aşamada ise deneklerden renklere ait sözcüklerin yazıldıkları gibi okunmasını engelleyip, hangi renkle basıldıklarının okunması istenir. Testteki performans değerlendirilirken kelime-renk ve karıştırma hata puanları da alınmaktadır. Bu puanlar ne kadar düşükse kişilerin bu testlerde o derece başarı sağladıkları anlaşılır. Bu testin Türkiye’de geçerlik-güvenirliği tamamlanmış ve yayınlanmıştır (Karakas ve ark, 1999).

### **3.3.3. Beck Depresyon Envanteri (BDE)**

Hastalarda depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılır. Kendini değerlendirme ölçeğidir. Kontrol gruplarında ve hasta gruplarında uygulanmıştır. Toplam 21 kendini değerlendirme cümlesi içermektedir. Dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Hastalar kendi başına doldurmuşlardır. Yönergesi ölçeğin başında vardır ve hastalara doldururken kendi durumlarına en çok uyan ifadeyi işaretlemeleri istenmiştir. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilmiştir. Ölçeğin Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanı 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir (Hisli N: beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği ve güvenirligi. Psikoloji dergisi 1989;7-3-13)

### **3.3.4. Beck Anksiyete Envanteri (BAE)**

1988 yılında Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş 21 maddeden oluşan ve hasta tarafından uygulanan bir anksiyete derecelendirme ölçeğidir, 0-3 arası puanlanan likert tipi bir ölçektir. Türkiye’de geçerlik ve güvenirligi Ulusoy ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır. Anksiyetenin bedensel ve ruhsal belirtilerini 4 noktalı bir puanlama sistemiyle ölçer. İç tutarlılığı ve test-tekrar test güvenirligi son derece yüksektir. Ölçeğin Türk hastalarda anksiyete düzeyini geçerli ve güvenilir bir biçimde ölçtüğü gösterilmiştir

### **3.3.5. Standardize Minimental Testi**

Hastalarda bilişsel yetileri en kısa ve en güvenilir biçimde değerlendirmek üzere uygulanmış bir testtir Uzman psikolog tarafından değerlendirilmiştir. Tüm kontrol ve hasta gruplarına uygulanmıştır. Maddeler oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap, hatırlama ve lisan testleri alt başlıklarında toplanmıştır. Toplam 21 maddeden oluşmaktadır. Bazı maddelerde yönerge gereği hastaya görev verilir ve bu çerçevede ölçek üzerine çizgi çizmesi ya da yazı yazması istenilir. Uygulama zamana karşıdır ve 30 dk civarında sürmektedir. Hastanın her bir maddeden elde ettiği puanların toplanmasıyla toplam puan elde edilir. Ülkemizde demans için kesme puanı 23/24 olarak hesaplanmıştır.

Eğitimden büyük ölçüde etkilenen, sağlıklı ve eğitilmiş kişilerde tavan etkisi gösterebilen bu test, özellikle eğitilmiş kimselerde erken demansı ayırmada yararlı

olmayabilmektedir. Yine de pek çok çalışmada testin eğitim seviyesi yüksek hastalardan oluşan erken (Kaptanoğlu 1998) orta ve ileri ATD gruplarını sağlıklı deneklerden ayırt edebildiği görülmüştür (Galasco ve ark.1990). Test aynı zamanda tarama amacıyla kullanılmaktadır (De Kovsky ve Scheff 1990). MMSE’de 30 üzerinden 23-24 toplam puan, eşik değer olarak kabul edilmektedir (Kawas ve Katzman 2001). Mevcut çalışmada MMSE demans tarama testi olarak diğer tanı ölçütlerini desteklemek üzere kullanılmıştır.

### **3.3.6. Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT; Serial Digit Learning Test)**

Zangwill tarafından geliştirilmiştir; bu test klinik nöropsikoloji literatüründe kısa süreli bellek ve özellikle öğrenme yeteneğini değerlendirmede kullanılmaktadır (Benton ve ark. 1983, Spreen ve Strauss1991, Lezak 1995, Karakaş 1996), belirli bir sayı dizisinin doğru olarak tekrarlanması için gerekli olan tekrar sayısı ölçülmektedir. SDÖT’ün Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları Karakaş ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır. Bu kapsamda yapılan geçerlik çalışmaları, söz konusu nöropsikolojik testin Türk formunun da genelde öğrenme yeteneği ile ilgili olduğunu göstermiştir (Cantez ve ark. 1996, Genç-Açıkgöz ve Karakaş 1996, Karakaş ve ark. 1996, Örnek 1996, Hanağası 1998, Ildız 1998). SDÖT performansının ilgili olduğu beyin alanları üzerinde çoğu klinik örneklem üzerine yürütülmüş olan erken bulgular, testin, mezial temporal lob ve hipokampusla ilişkili olduğu yolunda değerlendirilmiştir (Drachman ve Arbit 1966, Lezak 1995). Ancak SDÖT seçkisiz olarak sıralanmış 9 farklı sayının doğru dizisi içinde öğrenilmesini içermektedir. Belirli sayının ve yerinin öğrenilmesi ve ayrıca bunun 9 ayrı sayı için yapılabilmesi; dikkat, örgütlenme ve çağrışım süreçlerinin gerçekleşmesini, aralarında mnemonik türdekiler de olmak üzere çeşitli bilişsel stratejilerin kullanılmasını, uyarıcıların zamanda düzenlenmesi yani dizilenmesini (sequencing) gerektirmektedir. Drachman ve arbitin çalışmasında hippocampal disfonksiyonu olan hastaların SDÖT açısından anlamlı fark elde edilmiştir. Bu testin ayırt edici özelliği öğrenmeyi ölçüyor olmasıdır.

Yukarıda bahsedilen nörokognitif fonksiyon testlerinin temsil ettikleri beyin fonksiyon alanları **Tablo 2**’de özetlenmiştir.

**Tablo 2. Nörokognitif testlerin temsil ettikleri beyin fonksiyon alanları. (karakas ve ark. 1996)**

Türkçe Formunun Adı	Orijinal Adı	Hazırlayıcısı Tarih	İlgili olduğu beyin alanı	İlgili olduğu fonksiyon
Stroop Testi TBAG Formu	Stroop Test	Stroop 1935	Frontal	Odaklanmış dikkat Tepki inhibisyonu
Wechsler Bellek Ölçeği- Geliştirilmiş Formu (WMS-R)	Wechsler Memory Scale-Revised	Wechsler 1987	Temporal	Dikkat/konsantrasyon Sözel bellek Şekil belleği Anlık bellek Gecikmeli bellek
Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT)	Serial Digit Learning Test	Zangwill 1943	Temporal Hippokampal	Öğrenme Bellek

## 4. BULGULAR

### 4.1. İSTATİSTİK

Çalışmamıza, 04.01.2013-08.04.2013 tarihleri arasında 15 hasta ve 15 kontrol grubu dahil edildi. İstatistiksel farklılıkların saptanması amacıyla öncelikle hastaların tedaviden önceki değerleri ve kontrol gruplarının ortalama değerleri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma için normal dağılıma uyanlar ve süreklilik gösteren değişkenler için istatistik değerleri Student T test ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ve süreklilik göstermeyen değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Standart sapmanın ortalamasının üçte birini aştığı durumlarda Mann Whitney U, aşmadığı durumlarda T-testi kullanılarak analizler yapılmıştır. Hastaların sosyodemografik verileri ise Pearson  $\chi^2$  testi ile değerlendirme yapılmıştır.

### 4.2. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER

Hastaların sosyodemografik verileri Tablo 1'de görülmektedir. Hastalar benzer cinsiyet ( $P=0,000$ ) ve eğitim (ortalama 8,5-7,5 yıl) dağılımı göstermektedir. Meslek grupları arasında benzer özellik bulunmamasına karşı her iki grupta nörokognitif testleri etkileyebilecek nörotoksik madde maruziyetine neden olabilecek meslek grubuna rastlanmamıştır (Tablo 3).

**Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik verileri**

Karakteristik	Hasta Grubu (n=15)	Kontrol Grubu (n=15)
Yaş	Medyan 32 Aralık 34-62	Medyan 53
Cinsiyet	Erkek 8 (53,33%) Kadın 7 (46,67%)	Erkek 8 (53,33%) Kadın 7 (46,67%)
Eğitim	Ortalama 8,5 Aralık 0-16	Ortalama 7,5 Aralık 4-16
Tümör Tipi	Küçük Hücreli Akciğer Ca: 3 (20%) Akciğer adeno karsinomu soliter beyin metastazı: 4 (26,67%) Meningjom: 2 (13,33%) Glioblastome multiforme: 3 (20%) Anaplastik ependimom: 1 (6,67%)	

#### 4.2.1. Hipokampüs Doz Dağılımı

Hastaların almış olduğu hipokampüs dozları **Tablo 12a,12b ve 12c'** de görülmektedir. Buna göre dozlar:

1. Bilateral hipokampüs için mean ortalama 32,17 Gy, maksimum 47,5Gy ve minimum 19,0 Gy;
2. Sol hipokampüs için mean ortalama 32,83 Gy, maksimum 60,0 Gy ve minimum 14,5 Gy;
3. Sağ hipokampüs için mean ortalama 32,89 Gy, maksimum 61,0 Gy ve minimum 14,5 Gy'dir.

**Tablo 4a. Hastaların aldığı Bilateral Hipokampüs dozları (Gy)**

Hipokampus	Hasta														
	1:SS	2:MB	3:Si	4:Di	5:YB	6:SK	7:OB	8:SD	9:FY	10:ZK	11:HA	12:MC	13:DG	14:TY	15:NK
BH MAX	27,52	28,43	27,00	34,29	35,68	42,15	36,30	53,84	52,60	60,76	55,59	62,56	52,19	63,40	62,50
BH MEAN	26,00	27,70	26,00	32,25	33,20	37,50	32,00	35,00	40,93	47,50	19,00	36,00	21,40	35,00	33,00
BH D10	27,00	28,25	27,00	32,50	35,50	42,00	33,50	53,00	51,35	59,00	41,00	62,00	49,50	61,00	62,00
BH D20	26,50	28,00	26,50	32,50	34,30	41,70	33,50	50,00	50,85	57,50	20,33	61,00	47,32	56,00	60,50
BH D30	26,50	27,90	26,50	32,50	34,00	41,50	33,00	39,00	50,02	57,50	27,50	61,00	41,68	52,50	59,50
BH D40	26,50	27,80	26,50	32,50	33,50	40,00	32,50	35,50	48,25	55,00	23,00	59,00	32,95	45,00	54,00
BH D80	25,50	27,45	25,50	31,50	32,60	34,50	31,50	15,00	23,16	14,50	7,50	15,00	15,30	24,50	15,50
BH D100	25,00	26,80	25,00	31,25	32,10	32,50	31,00	4,00	15,46	5,00	2,00	14,00	11,75	5,00	9,00

**Tablo 4b. Hastaların aldığı Sol Hipokampüs dozları (Gy)**

Hipokampus	Hasta														
	1:SS	2:MB	3:Si	4:Di	5:YB	6:SK	7:OB	8:SD	9:FY	10:ZK	11:HA	12:MC	13:DG	14:TY	15:NK
LH MAX	27,52	28,45	27,00	32,63	35,73	41,10	33,50	53,84	52,60	38,75	55,00	49,85	28,56	63,40	62,50
LH MEAN	26,00	27,70	26,00	32,25	33,50	41,00	32,00	43,00	50,47	14,50	25,00	15,00	16,09	49,50	60,00
LH D10	27,00	28,25	27,00	32,50	35,50	42,00	33,00	53,10	51,62	16,00	50,00	29,00	20,12	61,50	61,50
LH D20	26,50	28,00	26,50	32,50	34,30	41,70	32,50	53,00	51,39	15,50	40,50	19,00	18,88	61,00	61,50
LH D30	26,50	27,90	26,50	32,50	34,00	41,60	32,50	52,00	51,11	15,10	34,50	16,50	17,77	59,50	61,50
LH D40	26,50	27,80	26,50	32,50	33,70	41,50	32,00	49,00	50,85	14,90	30,00	15,50	16,98	52,00	61,00
LH D80	25,50	27,50	25,50	31,25	33,00	38,00	31,50	22,50	48,47	10,10	9,00	14,50	13,95	22,00	52,50
LH D100	25,00	26,80	25,00	31,25	32,20	35,00	31,00	4,00	37,72	5,00	2,50	14,00	12,02	5,00	12,00



**Tablo 4c. Hastaların aldığı Sağ Hipokampus dozları (Gy)**

Hipokampus	Hasta														
	1:SS	2:MB	3:Si	4:Di	5:YB	6:SK	7:OB	8:SD	9:FY	10:ZK	11:HA	12:MC	13:DG	14:TY	15:NK
RH MAX	27,35	28,35	27,00	31,82	35,81	38,33	36,20	43,64	43,59	60,82	45,70	62,49	52,19	61,11	54,10
RH MEAN	26,00	27,70	26,00	32,25	33,40	34,50	33,00	30,00	26,49	55,10	14,50	61,00	44,93	32,50	16,00
RH D10	27,00	28,25	27,00	32,50	35,50	38,00	34,50	36,00	38,43	59,50	32,50	62,00	50,53	53,00	25,00
RH D20	26,50	28,00	26,50	32,50	34,30	36,00	34,00	35,50	37,31	59,00	26,50	61,50	49,51	51,00	17,50
RH D30	26,50	27,90	26,50	32,50	34,00	35,50	33,50	35,10	35,01	57,50	22,50	61,50	48,38	46,50	16,50
RH D40	26,50	27,80	26,50	32,50	33,50	34,50	33,50	34,50	30,45	57,00	18,00	61,00	47,27	38,50	16,50
RH D80	25,50	27,10	25,50	32,00	33,00	34,00	31,50	14,60	18,41	48,00	6,50	60,00	33,22	26,00	15,00
RH D100	25,00	26,80	25,00	31,80	32,50	32,50	31,00	14,00	15,61	16,00	2,00	37,00	19,36	9,00	9,00

### 4.3. BECK ANKSİYETE VE BECK DEPRESYON TEST SONUÇLARI

Anksiyete ve depresyonun dikkati ve konsantrasyonu etkilediği bilinmektedir.(82) Bu nedenle gruplara depresyon ve anksiyete düzeylerinin ölçümleri yapılmıştır. Buna göre; Beck anksiyete testinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır (ortalama 14,47-4,33 p= 0,000), Beck depresyon testinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (ortalama 16,4-10,13 p= 0,138) (Tablo 5).

**Tablo 5. Anksiyete ve depresyon skorları**

Nörokognitif Test	Grup	Ortalama	Std. Sapma	P*
Beck anksiyete <sup>Ω</sup>	Hasta	14,47 ±	11,96	0,000
	Kontrol	4,33 ±	2,79	
Beck depresyon <sup>Ω</sup>	Hasta	16,40 ±	12,16	0,138
	Kontrol	10,13 ±	3,25	

<sup>Ω</sup> Mann-Whitney U \* Asymp. Sig. (2-tailed)

#### 4.3.1. Wechler Memory Scale III Sonuçları

Nörokognitif testlerden wechler memory scale III'de 13 alt teste bakıldı. Bu testler için Nörokognitif testler sonucunda elde edilen sonuçlar Tablo 3'te gösterilmiştir. Anlamlılık saptanan testler şu şekildedir: kendiliğinden hatırlama (hasta vs kontrol ortalama 7,00-11,33 p=0,000), sözel bellek öğrenme puanı (hasta vs kontrol ortalama 74,80-115,73 p=0,000) kritere ulaşma (hasta vs kontrol ortalama 0,53-0,87 P=0,050), digit forward (hasta vs kontrol ortalama 4,6-6,0 p=0,012), en yüksek öğrenme puanı (hasta vs kontrol ortalama 8,80-13,20 p=0,000). Dikkat değişikliğinden etkilenmemesi amacıyla Hikaye 1 ve Hikaye 2 olmak üzere iki farklı hikaye testi hastalara uygulandı. Hikaye 1 için hasta kontrol grupları arasında anlamlı fark saptandı (ortalama 10,53-

16,20 p=0,001), Hikaye 2 testinde de her iki grup arasında anlamlı fark saptandı (ortalama 9,20- 11,93 p=0,041). Sözel bellek öğrenme puanı hasta ve kontrol grupları arasında fark saptandı (ortalama 74,80-115,73 p=0,000).

Buna göre hasta grubunda kontrol grubuna göre, düşünceler karvamlar ve simgeler arasında mantık ilkelerine göre bağlantı kuran bellek türü olan **mantıksal bellekte** (logical memory) anlamlı bozukluk mevcut (Hikâye 1 ve Hikâye). ayrıca **kısa süreli sözel bellek** (kritere ulaşma, en yüksek öğrenme puanı), **kümülatif öğrenme** (sözel bellek öğrenme puanı) ve **uzun süreli bellek** (kendiliğinden hatırlama) parametrelerinde bozukluk mevcut, yine digit forward testindeki düşüklük bize hasta grubunun **dikkatinde** radyoterapi öncesinde anlamlı derecede bozukluk olduğunu göstermektedir. (Tablo 6)

**Tablo 6. Wechsler Memory Scale III hasta ve kontrol gruplarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması**

Nörokognitif Test (Wechsler Memory Scale-III)	Grup	Ortalama	Std. Sapma	P*
Hikaye 1 <sup>Y</sup>	Hasta	10,53 ±	4,37	<b>0,001</b>
	Kontrol	16,20 ±	4,20	
Hikaye 2 <sup>Y</sup>	Hasta	9,20 ±	3,82	<b>0,041</b>
	Kontrol	11,93 ±	3,15	
Kayıp <sup>Ω</sup>	Hasta	0,60 ±	0,99	0,904
	Kontrol	0,73 ±	1,53	
Kendiliğinden hatırlama <sup>Y</sup>	Hasta	7,00 ±	2,51	<b>0,000</b>
	Kontrol	11,33 ±	3,35	
Sözel bellek öğrenme puanı <sup>Y</sup>	Hasta	74,80 ±	17,74	<b>0,000</b>
	Kontrol	115,73 ±	26,04	
Anlık bellek puanı <sup>Y</sup>	Hasta	4,73 ±	1,28	0,068
	Kontrol	5,93 ±	2,09	
Kritere ulaşma <sup>Ω</sup>	Hasta	0,53 ±	0,52	<b>0,050</b>
	Kontrol	0,87 ±	0,35	
Yanlış tanıma <sup>Ω</sup>	Hasta	0,27 ±	0,46	0,148
	Kontrol	0,07 ±	0,26	
Digit back <sup>Y</sup>	Hasta	3,27 ±	1,28	0,057
	Kontrol	4,40 ±	1,80	
Digit forward <sup>Y</sup>	Hasta	4,60 ±	1,12	<b>0,012</b>
	Kontrol	6,00 ±	1,69	
En yüksek öğrenme puanı <sup>Y</sup>	Hasta	8,80 ±	2,11	<b>0,000</b>
	Kontrol	13,20 ±	3,38	
Görsel bellek puanı <sup>Ω</sup>	Hasta	1,20 ±	1,15	0,174
	Kontrol	0,60 ±	0,83	
Tanıma belleği <sup>Ω</sup>	Hasta	2,33 ±	1,88	0,515
	Kontrol	2,93 ±	2,46	

<sup>Y</sup> T-test

<sup>Ω</sup> Mann-Whitney U

\* Asymp. Sig. (2-tailed)

### 4.3.2. Stroop Test Sonuçları

Frontal lob fonksiyonları ve dikkati ölçmek için kullanılan stroop test sonuçlarında her iki grup arasında stroop süre farkında anlamlılık saptanmıştır (hasta vs kontrol ortalama 96,69-55,53 P=0,011). Testteki bu yavaşlama radyoterapi öncesinde seçici dikkatte bozulma olduğunu göstermektedir. (Tablo 7)

**Tablo 7. Stroop test alt grupları**

Nörokognitif Test	Grup	Ortalama	Std. Sapma	P*
Stroop hata <sup>Ω</sup>	Hasta	5,46 ±	10,00	0,474
	Kontrol	1,60 ±	3,68	
Stroop kurulum <sup>Ω</sup>	Hasta	0,77 ±	0,44	0,510
	Kontrol	0,87 ±	0,35	
Stroop spontan düzeltme <sup>Ω</sup>	Hasta	4,38 ±	7,16	0,093
	Kontrol	3,73 ±	8,44	
Stroop süre farkı <sup>Ω</sup>	Hasta	96,69 ±	70,52	0,011
	Kontrol	55,53 ±	32,09	

<sup>Ω</sup> Mann-Whitney U

\* Asymp. Sig. (2-tailed)

### 4.3.3. Uzaysal Konum Ve Kaba Mental Değerlendirme

Her iki grup arasında uzaysal konum ve kaba mental değerlendirmede şu testlere bakılmıştır: konfoblastasyon, viziospasyal, minimal hata, minimal ve saat çizme testi. Bunlarda kontrol ve hasta grupları arasında konfoblastasyon (bellek boşluğu sonucunda istemsiz olarak ortaya çıkan masal anlatma, gerçek dışı bilgiler uydurma olarak tanımlanır. frontal bölgelerde işlev bozukluğunun göstergesidir.) anlamlı olarak farklı saptanmıştır. (hasta vs kontrol ortalama 0,53-0,07 P=0,006). sağlıklı popülasyonda konfoblastasyon nadir görülmektedir. Hafıza bozukluğuyla yakından ilişkilidir.(75)

Uzaysal konum demansif bulgularda en son bozulan durum olan yer-yön algısı ve uzaysal algıyı ölçmek için kullanılan iki testten (saat ve viziospasyal) yalnızca viziospasyalde anlamlılık saptandı (hasta vs kontrol ortalama 1,00-0,13 P=0,013).

Kaba mental muayeneyi ölçmek amacıyla yapılan minimal testinde hasta ve kontrol gruplarında anlamlılık saptandı (hasta vs kontrol ortalama 26,47-29,07 P=0,031). (SMMT'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerli ve güvenilir olduğu ve ideal eşik değerinin 23/24 olduğu saptanmıştır.(74)) (radyoterapi öncesinde 5 hastada 24 ve altındadır) (Tablo 8)

**Tablo 8. Uzaysal konum ve kaba mental değerlendirme için kullanılan test sonuçları**

Nörokognitif Test	Grup	Ortalama	Std. Sapma	P*
Konfoblaston <sup>Ω</sup>	Hasta	0,53	± 0,52	<b>0,006</b>
	Kontrol	0,07	± 0,26	
Viziospasyal <sup>Ω</sup>	Hasta	1,00	± 1,13	<b>0,013</b>
	Kontrol	0,13	± 0,35	
Minimental hata <sup>Y</sup>	Hasta	2,47	± 0,64	0,200
	Kontrol	2,73	± 0,46	
Minimental <sup>Y</sup>	Hasta	26,47	± 4,29	<b>0,031</b>
	Kontrol	29,07	± 1,10	
Saat <sup>Y</sup>	Hasta	3,27	± 1,39	0,178
	Kontrol	3,80	± 0,56	

<sup>Y</sup> T-test      <sup>Ω</sup> Mann-Whitney U      \* Asymp. Sig. (2-tailed)

#### **4.3.4. Bilateral Hipokampus Dozların Nörokognitif Testler İle Korelasyonu**

Tablo 6’da Bilateral hipokampus dozların nörokognitif testler ile korelasyonu verilmiştir. Buna göre, en anlamlı sonuç bilateral hipokampus dozunun artışı ile birlikte dördüncü ayda yapılan digit forward testinde saptanmıştır (P değeri 0,003) Radyoterapi sonrası hastalarda 4. ayda dikkatin azaldığını göstermektedir. Diğer doz nörokognitif test karşılaştırmalarında en çok doz artımıyla birlikte nörokognitif testlerde düşüş gözlemlenen bilateral hipokampus’ün %20’lik volümünde görülmüştür (digit forward 3, P 0,019; stroop süre farkı 2, P=0,025; stroop süre farkı 3, P=0,015; stroop spontan düzeltme 3, P 0,036; stroop hata 2, P 0,014; stroop hata 3, P 0,034) Bu bulgularda hastada seçici dikkatin azaldığını kuvvetli olarak desteklemektedir.. Bunu sırasıyla 4’er ilişkili testle BH D40 ve BH D50 takip etmiştir. Buna karşılık yapılan testlerden BH D80 ile herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamıştır. (**Tablo 9**)

**Tablo 9. Bilateral hipokampüs dozların nörokognitif testler ile korelasyonu**

Nörokognitif Test	Test	BH D10	BH D20	BH D30	BH D40	BH D50	BH D80	BH D100
Digit back_3	R	-0,596	-0,413	-0,421	-0,316	-0,029	0,278	0,5
	P	<b>0,024</b>	0,142	0,134	0,271	0,92	0,336	0,069
Digit forward_2	R	-0,534	-0,353	-0,286	-0,166	0,091	0,415	0,606
	P	<b>0,041</b>	0,197	0,301	0,554	0,747	0,124	<b>0,017</b>
Digit forward_3	R	-0,727	-0,615	-0,586	-0,448	-0,01	0,293	0,449
	P	<b>0,003</b>	<b>0,019</b>	<b>0,028</b>	0,108	0,972	0,31	0,107
Viziospasyal_3	R	0,184	0,067	-0,001	-0,066	-0,238	-0,482	-0,561
	P	0,53	0,819	0,998	0,823	0,412	0,081	<b>0,037</b>
Stroop süre farkı_2	R	-0,406	-0,615	-0,536	-0,558	-0,566	-0,298	-0,257
	P	0,169	<b>0,025</b>	0,059	<b>0,048</b>	<b>0,044</b>	0,322	0,396
Stroop süre farkı_3	R	-0,491	-0,682	-0,6	-0,593	-0,542	-0,205	-0,149
	P	0,105	<b>0,015</b>	<b>0,039</b>	<b>0,042</b>	0,069	0,524	0,645
stroop spontan düzeltme_2	R	-0,148	-0,532	-0,406	-0,484	-0,571	-0,501	-0,478
	P	0,63	0,061	0,168	0,093	<b>0,042</b>	0,081	0,098
stroop spontan düzeltme_3	R	-0,273	-0,609	-0,491	-0,542	-0,583	-0,396	-0,363
	P	0,391	<b>0,036</b>	0,105	0,069	<b>0,047</b>	0,202	0,246
Stroop kurulum_2	R	-0,112	0,087	0,023	0,071	0,137	0,207	0,215
	P	0,716	0,777	0,94	0,817	0,656	0,497	0,48
stroop Hata_2	R	-0,435	-0,658	-0,581	-0,601	-0,575	-0,3	-0,249
	P	0,137	<b>0,014</b>	<b>0,037</b>	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>	0,319	0,412
stroop Hata_3	R	-0,25	-0,614	-0,488	-0,538	-0,495	-0,278	-0,252
	P	0,434	<b>0,034</b>	0,108	0,071	0,102	0,382	0,429

**Korelasyon 0,05 mertebesinde güç**

**Korelasyon 0,01 mertebesinde güçlü**

**P** Sig. (2-tailed)

**R** Pearson Korelasyon

**\_2** Radyoterapiden 1,5 ay sonra yapılan nörokognitif test

**\_3** Radyoterapiden 4 ay sonra yapılan nörokognitif test

#### 4.3.5. Sol Hipokampüs Dozların Nörokognitif Testler İle Korelasyonu

Tablo 7’de sol hipokampüs dozların nörokognitif testler ile korelasyonu verilmiştir. Korelasyon sonuçlarından en anlamlı sonuç sol hipokampüs maksimum dozunun artışı ile birlikte radyoterapiden birbuçuk ay sonra yapılan digit forward ve radyoterapiden dört ay sonra yapılan digit back testinde saptanmıştır (P değerleri sırasıyla 0,000 ve 0,003). Buradada sol hipokampusun aldığı dozdaki artışla birlikte Seçici dikkatteki bozulma ön plandadır. Diğer doz nörokognitif test karşılaştırmalarında doz artımıyla birlikte nörokognitif testlerde en çok düşüş gözlemlenen 7 test ile sol hipokampüs’ün %10’luk volümünde görülmüştür (digit forward 2, P 0,011; digit forward 3, P 0,027; minmental 3, P=0,033; sözel bellek anlık 2, P 0,012; sözel bellek anlık 3, P 0,037; sözel bellek öğrenme puanı 3, P 0,019; yanlış tanım 3, P 0,039). Bu

sonuçtan gördüğümüz kadarıyla Sol hipokampusün %10 luk volümünün aldığı doz arttıkça kısa süreli sözel bellekte belirgin düşüş saptanmıştır. Bunu sırasıyla 5 ilişkili testle LH D20 izlemektedir. Buna karşılık yapılan testlerden LH D80 ile sadece bir anlamlı korelasyon saptanmıştır (viziospasyal 2, P 0,014). (Tablo 10)

**Tablo 10. Sol hipokampus dozların nörokognitif testler ile korelasyonu**

Nörokognitif Test	Test	LH D10	LH D20	LH D30	LH D40	LH D50	LH D80	LH D100	LHmax
Digit back_2	R	-0,272	-0,297	-0,28	-0,189	-0,132	0,295	0,536	-0,276
	P	0,327	0,282	0,313	0,501	0,64	0,287	<b>0,04</b>	0,32
Digit back_3	R	-0,658	-0,595	-0,556	-0,467	-0,42	0,042	0,498	-0,814
	P	<b>0,011</b>	<b>0,025</b>	<b>0,039</b>	0,092	0,135	0,887	0,07	
Digit forward_2	R	-0,568	-0,512	-0,469	-0,377	-0,305	0,179	0,545	-0,708
	P	<b>0,027</b>	0,051	0,078	0,166	0,269	0,524	<b>0,036</b>	<b>0,003</b>
Digit forward_3	R	-0,441	-0,395	-0,373	-0,31	-0,281	0,064	0,495	-0,642
	P	0,115	0,162	0,189	0,28	0,331	0,828	0,072	<b>0,013</b>
Konfoblasyon_2	R	-0,289	-0,215	-0,178	-0,125	-0,081	0,195	0,444	-0,538
	P	0,296	0,441	0,525	0,656	0,774	0,487	0,098	<b>0,038</b>
Minimental_3	R	-0,572	-0,517	-0,46	-0,358	-0,302	0,177	0,493	-0,61
	P	<b>0,033</b>	0,059	0,098	0,209	0,295	0,546	0,073	<b>0,021</b>
Saat_2	R	-0,168	-0,19	-0,184	-0,099	-0,034	0,392	0,54	-0,297
	P	0,549	0,498	0,512	0,727	0,904	0,148	<b>0,038</b>	0,283
Saat_3	R	-0,375	-0,316	-0,262	-0,155	-0,056	0,451	0,551	-0,411
	P	0,187	0,272	0,365	0,596	0,85	0,106	<b>0,041</b>	0,144
Sözel bellek anlık_2	R	-0,627	-0,634	-0,622	-0,627	-0,591	-0,406	0,057	-0,437
	P	<b>0,012</b>	<b>0,011</b>	<b>0,013</b>	<b>0,012</b>	<b>0,02</b>	0,134	0,839	0,103
Sözel bellek anlık_3	R	-0,562	-0,539	-0,516	-0,493	-0,427	-0,121	0,35	-0,509
	P	<b>0,037</b>	<b>0,047</b>	0,059	0,073	0,128	0,679	0,219	0,063
Sözel bellek öğrenme_3	R	-0,615	-0,565	-0,52	-0,461	-0,404	-0,041	0,419	-0,575
	P	<b>0,019</b>	<b>0,035</b>	0,056	0,097	0,152	0,89	0,136	<b>0,031</b>
Yanlış tanıma_2	R	-0,074	0,003	0,031	0,007	0,011	-0,109	-0,198	-0,076
	P	0,792	0,991	0,913	0,98	0,969	0,698	0,48	0,789
Yanlış tanıma_3	R	0,557	0,58	0,583	0,54	0,54	0,244	-0,32	0,548
	P	<b>0,039</b>	<b>0,03</b>	<b>0,029</b>	<b>0,046</b>	<b>0,046</b>	0,4	0,265	<b>0,042</b>
Viziospasyal_2	R	-0,13	-0,17	-0,206	-0,288	-0,347	-0,62	-0,547	-0,003
	P	0,643	0,545	0,46	0,298	0,205	<b>0,014</b>	<b>0,035</b>	0,991
Viziospasyal_3	R	0,123	0,084	0,059	-0,014	-0,073	-0,389	-0,618	0,254
	P	0,676	0,776	0,842	0,963	0,804	0,17	<b>0,018</b>	0,382

**Korelasyon 0,05 mertebesinde**  
**Korelasyon 0,01 mertebesinde güçlü**  
**P** Sig. (2-tailed)  
**R** Pearson Korelasyon  
2 Radyoterapiden 1,5 ay sonra yapılan nörokognitif test  
3 Radyoterapiden 4 ay sonra yapılan nörokognitif test

#### 4.3.6. Sağ Hipokampus Dozların Nörokognitif Testler İle Korelasyonu

Tablo 8’de sağ hipokampus dozların nörokognitif testler ile korelasyonu verilmiştir. Korelasyon analizlerinden en anlamlı sonuç sağ hipokampus’ün %50’lik volümünün aldığı dozda saptanmıştır. Ancak bu dozda testler arasında daha önceki hipokampus dozlarından farklı olarak sadece düşüş yönünde bir trend

gözlemlenememiştir. Bazı nörokognitif testlerde beklenmedik şekilde doz artımı ile birlikte bilişsel yetilerde iyileşme gözlenmiştir (kendiliğinden hatırlama 2, kendiliğinden hatırlama 3, sözel belek anlık 2, sözel belek anlık 3, sözel belek öğrenme 2, sözel belek öğrenme 3). Bu sonuçta özellikle uzun süreli hafızadaki düzelme eğilimi dikkati çekmiştir. Ayrıca sözel bellek anlık 2 test sonuçları için aynı şekilde gözlemlenen beklenmedik trend RH D20, RH D30, RH D40 ve RH D80'de de gözlemlenmiştir. Yapılan testlerden en az anlamlılık sadece 2 test (strop süre farkı 2 ve strop süre farkı 3) ile sağ hipokampüsün %10'lük volümünün aldığı doz olarak saptanmıştır. (Tablo 11)

**Tablo 11. Sağ hipokampüs dozların nörokognitif testler ile korelasyonu**

Nörokognitif Test	Test	RH D10	RH D20	RH D30	RH D40	RH D50	RH D80	RH D100	RH max
Digit back_3	R	-0,138	-0,048	0,022	0,138	0,215	0,241	0,479	-0,547
	P	0,638	0,871	0,94	0,637	0,461	0,407	0,083	<b>0,043</b>
Digit forward_2	R	-0,106	-0,055	0,011	0,134	0,237	0,358	0,549	-0,409
	P	0,707	0,846	0,97	0,634	0,395	0,19	<b>0,034</b>	0,13
Digit forward_3	R	-0,297	-0,203	-0,163	-0,089	-0,038	0,007	0,318	-0,656
	P	0,302	0,486	0,577	0,762	0,896	0,982	0,267	<b>0,011</b>
Kendiliğinden hatırlama_2	R	0,338	0,365	0,416	0,49	0,527	0,481	0,345	0,144
	P	0,217	0,181	0,123	0,063	<b>0,044</b>	0,069	0,208	0,61
Kendiliğinden hatırlama_3	R	0,399	0,464	0,494	0,513	0,537	0,537	0,485	-0,022
	P	0,158	0,095	0,072	0,061	<b>0,047</b>	<b>0,048</b>	0,079	0,94
Minimental_3	R	0,014	0,119	0,211	0,344	0,412	0,421	0,593	-0,337
	P	0,961	0,686	0,47	0,229	0,143	0,134	<b>0,025</b>	0,238
Sözel bellek anlık_2	R	0,506	0,589	0,608	0,619	0,614	0,585	0,334	0,062
	P	0,054	<b>0,021</b>	<b>0,016</b>	<b>0,014</b>	<b>0,015</b>	<b>0,022</b>	0,223	0,827
Sözel bellek anlık_3	R	0,469	0,516	0,529	0,533	0,55	0,538	0,424	0,056
	P	0,091	0,059	0,052	<b>0,05</b>	<b>0,042</b>	<b>0,047</b>	0,131	0,85
Sözel bellek öğrenme_2	R	0,391	0,436	0,482	0,527	0,549	0,496	0,354	0,127
	P	0,149	0,104	0,069	<b>0,044</b>	<b>0,034</b>	0,06	0,196	0,653
Sözel bellek öğrenme_3	R	0,439	0,522	0,581	0,647	0,681	0,638	0,615	-0,053
	P	0,116	0,056	<b>0,029</b>	<b>0,012</b>	<b>0,007</b>	<b>0,014</b>	<b>0,019</b>	0,857
Strop süre farkı_2	R	-0,595	-0,624	-0,642	-0,649	-0,65	-0,614	-0,464	-0,372
	P	<b>0,032</b>	<b>0,023</b>	<b>0,018</b>	<b>0,016</b>	<b>0,016</b>	<b>0,025</b>	0,11	0,211
Strop süre farkı_3	R	-0,606	-0,623	-0,635	-0,635	-0,628	-0,567	-0,37	-0,437
	P	<b>0,037</b>	<b>0,03</b>	<b>0,026</b>	<b>0,027</b>	<b>0,029</b>	0,055	0,236	0,156
strop spontan düzeltme_2	R	-0,306	-0,382	-0,438	-0,487	-0,519	-0,581	-0,609	-0,027
	P	0,309	0,198	0,134	0,092	0,069	<b>0,037</b>	<b>0,027</b>	0,929
strop spontan düzeltme_3	R	-0,49	-0,556	-0,598	-0,63	-0,647	-0,656	-0,571	-0,19
	P	0,106	0,06	<b>0,04</b>	<b>0,028</b>	<b>0,023</b>	<b>0,02</b>	0,052	0,554

**Korelasyon 0,05 mertebesinde güçlü**

**Korelasyon 0,01 mertebesinde güçlü**

**P** Sig. (2-tailed)

**R** Pearson Korelasyon

**\_2** Radyoterapiden 1,5 ay sonra yapılan nörokognitif test

**\_3** Radyoterapiden 4 ay sonra yapılan nörokognitif test

#### 4.3.7. Frontal Lob Dozların Nörokognitif Testler İle Korelasyonu

Tablo 9’da Frontal lob dozların nörokognitif testler ile korelasyonu verilmiştir. Korelasyon analizlerinden en anlamlı sonuç frontal lobun %90’lık volümünün aldığı dozdaki artışla birlikte dördüncü ayda yapılan minimal 3 ve stroop hata 3 testlerinde saptanmıştır. (Pdeğerleri sırasıyla 0,005 ve 0,002). Stroop hata testindeki artış frontal lob fonksiyon bozukluğunun güvenilir bir göstergesidir.(76) hasta grubunda 4. Ayda belirgin frontal lob bozukluğu gözlenmiştir. Diğer doz nörokognitif test karşılaştırmalarında doz artımıyla birlikte nörokognitif testlerde en çok düşüş gözlemlenen 6 test ile FD90’da görülmüştür (minimal hata 3, P 0,022; minimal 3, P 0,005; sözel bellek öğrenme 2 P=0,038; sözel bellek öğrenme 3, P 0,038; stroop süre farkı 3, P 0,038; stroop spontan düzeltme 2, P 0,049; stroop spontan düzeltme 3, P 0,016; stroop hata 3, P 0,002). Yapılan testlerden en az anlamlılık sadece 1 test (minimal hata 2, P 0,038) ile frontal min. dozda saptanmıştır. (Tablo 12)

**Tablo 12. Frontal lob dozların nörokognitif testler ile korelasyonu**

Nörokognitif Test	Test	FR10	F90	FRmin	FRmean	FRmax
Digit back_3	R	-0,599	-0,372	0,25	-0,003	-0,497
	P	<b>0,024</b>	0,191	0,388	0,991	0,07
Digit forward_2	R	-0,571	-0,188	0,395	0,173	-0,566
	P	<b>0,026</b>	0,503	0,145	0,538	<b>0,028</b>
Digit forward_3	R	-0,632	-0,078	0,412	-0,071	-0,627
	P	<b>0,015</b>	0,79	0,144	0,809	<b>0,016</b>
Minimal hata_2	R	0,361	-0,5	-0,54	0,037	0,522
	P	0,186	0,058	<b>0,038</b>	0,897	<b>0,046</b>
Minimal hata_3	R	-0,172	-0,604	-0,234	-0,34	-0,01
	P	0,556	<b>0,022</b>	0,42	0,234	0,974
Minimal_3	R	-0,59	-0,7	-0,044	-0,397	-0,368
	P	<b>0,026</b>	<b>0,005</b>	0,881	0,16	0,196
Sözel bellek öğrenme_2	R	-0,068	-0,538	-0,308	-0,157	0,142
	P	0,81	<b>0,038</b>	0,264	0,576	0,613
Stroop süre farkı_3	R	-0,027	0,604	0,231	0,277	-0,186
	P	0,934	<b>0,038</b>	0,47	0,384	0,562
stroop spontan düzeltme_2	R	0,474	0,555	0,045	0,672	0,32
	P	0,102	<b>0,049</b>	0,883	<b>0,012</b>	0,287
stroop spontan düzeltme_3	R	0,326	0,673	0,165	0,551	0,146
	P	0,301	<b>0,016</b>	0,608	0,063	0,65
stroop Hata_3	R	0,308	0,804	0,275	0,629	0,144
	P	0,33	<b>0,002</b>	0,387	<b>0,028</b>	0,655

**Korelasyon 0,05 mertebesinde güçlü**

**Korelasyon 0,01 mertebesinde güçlü**

**P** Sig. (2-tailed)

**R** Pearson Korelasyon

**\_2** Radyoterapiden 1,5 ay sonra yapılan nörokognitif test

**\_3** Radyoterapiden 4 ay sonra yapılan nörokognitif test



#### 4.3.8. Aynı Hasta İçin Testlerdeki Değişimler

Yapılan nörokognitif testlerde hastaların tedavi öncesinde tedaviden 1,5 ay sonraki ve tedaviden 4 ay sonraki sonuçlarının karşılaştırılması amacıyla her testin kendi içinde (1-2, 2-3 ve 1-3) korelasyonu analiz edilmiştir. Tablo 11’de bu korelasyon analizinin sonuçları verilmiştir. Buna göre, hastalarda en fazla bozulma kendiliğinden hatırlama 1 ve 3 (tedavi öncesine göre tedaviden sonraki 4. Ayda oluşan uzun süreli bellek fonksiyon bozukluğunu göstermektedir.) ile sözel bellek öğrenme 1 ve 2 arasında saptanmıştır (P 0,01). Tedavi öncesine göre tedaviden 1,5 ay sonraki Kısa süreli sözel bellek bozukluğunu göstermektedir. Konfoblastasyon 1 ve 3 arasındaki P değeri ise anlamlı olma trendindedir (P 0,01). Son olarak, Görsel bellek\_1 - Görsel bellek\_2, Görsel bellek\_2 - Görsel bellek\_3, Yanlış tanıma\_2 - Yanlış tanıma\_3, stroop Hata\_1 - stroop Hata\_3, Stroop süre farkı\_1 - Stroop süre farkı\_2 arasında ise anlamlılığın en düşük seviyede kaldığı karşılaştırmalar olmuştur (P > 0,90). (Tablo 13)

**Tablo 13. P değeri 0,05 ve altında kalan ‘Paired T test’ sonuçları**

Kıyaslaması Yapılan Nörokognitif Test Çifti	Ortalama	Std. Sapma	P değeri
Kend hat_1 - Kend hat_3	2,14	2,63	0,01
Sözel bellek öğrenme_1 - Sözel bellek öğrenme_3	12,21	15,01	0,01
En yüksek öğrenme_1 - En yüksek öğrenme_3	1,36	1,74	0,01
Sözel bellek öğrenme_1 - Sözel bellek öğrenme_2	10,00	13,59	0,01
Back anksiyete_2 - Back anksiyete_3	4,64	6,28	0,02
En yüksek öğrenme_1 - En yüksek öğrenme_2	0,87	1,25	0,02
Sözel bellek anlık_1 - Sözel bellek anlık_2	0,73	1,10	0,02
Viziospasyal_1 - Viziospasyal_3	-0,57	0,85	0,03
Saat_1 - Saat_3	0,57	0,94	0,04
Kritere ulaşma_1 - Kritere ulaşma_2	0,27	0,46	0,04
Konfoblastasyon_1 - Konfoblastasyon_3	0,36	0,63	0,05

Genel olarak bakıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre tedavi öncesinde mantıksal bellek bozukluğu, anlık ve kısa süreli sözel bellek, dikkat bozukluğunun ve konfoblastasyonun saptanması nedeniyle NKF ları etkileyen belirli bir doz noktası bulmak güçleşmiştir.

Başlangıçta yüksek olan anksiyete puanları 4. Ayda belirgin düşme göstermiştir. Buda hastalarda artan dikkat bozukluğuyla olan ilişkisini önemsiz hale getirmiştir. Beklentilerden farklı olarak hasta grubunda zamanla depresyon ölçeklerinde anlamlı artış izlenmemiştir. Buda genellikle demansla karışan depresyonu dışlamamıza neden

olmuştur. hipokampüs hasarının göstergelerinden biri olan uzaysal konum algısının bozulmasını test eden her iki testteki (visospasyal- saat) tedavi öncesine göre 4 ayda görülen belirgin düşüş dikkat çekicidir. Yine hipokampüs hasarına bağlı kısa süreli ve uzun süreli belleği ölçen testlerde en belirgin düşüş 4.ayda gözlemlenmiştir.



## 5. TARTIŞMA

Radyasyonun NKF'lara olan etkileri hastaların yaşam kalitesini belirlemektedir. Beyin radyoterapisi nedeniyle oluşan NKF bozuklukları birçok araştırmacı tarafından araştırılmış ve farklı değerlendirmeler üzerinde tartışılmıştır. Bu araştırmalardan birçoğu NKF'larda ki düşüşün sadece radyoterapiyle ilişkilendirilmemesi gerektiği, paraneoplastik sendromlar, hipoksinin, kemoterapinin, steroid kullanımının, antiepileptik kullanımının bilişsel kayıpların temel nedenleri olduğu düşünülmektedir [42]. Örneğin Erişkinlerde, küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) profilaktik kranyal ışınlama iyi bir model oluşturmaktadır. Önceleri, bu hastalarda bilişsel gerilemenin nedeninin RT olduğu düşünülüyordu [38]. Daha sonra RT'den önce de, hatta sistemik tedaviden de önce var oldukları gösterildi [39, 40, 41].

Komaki R ve arkadaşlarının, 1995 yılında yayınlanan küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) nedeniyle profilaktik kranyal ışınlama planlanan 30 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada bu hastalarda radyoterapiden öncede sözel bellek ve frontal lob fonksiyonlarında bozukluk saptamışlardır. (39)

M. Klein ve ark.nın, 2002 yılında yaptığı bir araştırmada daha önce radyoterapi almış, tanı sonrası ortalama 6 yıl takipli 104 low grade gliom hastası, radyoterapi almamış 100 low grade gliom ve 195 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmış; tumor etkisi, NKF, tedavi etkilerine bakılmış (operasyon, RT, antiepileptik ilaçlar). Radyoterapi alan hastalarda fraksiyon dozu 2 Gy üzerinde olan hasta grubunda kısa süreli hafıza ve dikkatte azalma saptansada ( $P=0.003$ ), en yüksek düşüş antiepileptik tedavi alan hastalarda bildirilmiştir.(78) Aynı çalışmanın 12 yıllık takiplerini gösteren 2009 yılında yayınlanan makaleye göre ise fraksiyon büyüklüğünden bağımsız olarak ( $\leq 2$  Gy) radyoterapi alan bütün hasta gruplarında kognitif fonksiyonlarda düşme gözlenirken, radyoterapi almamış kolda kognitif fonksiyonlar stabil olarak izlenmiştir (134).

Aaron H. Wolfson ve ark.nın yaptığı 2010 yılında yayınlanan prospektif çalışmada, 264 hasta çalışmaya alınmış, hastalar 25 GY/ 10 frx, 36 Gy / 18 frx, 36 Gy / 24 frx( günde 2 frx) olmak üzere 3 gruba randomize edilmiştir. Hayatta kalan 112 hasta ortalama 25 ay takip edilmiştir. Hastalara hopkins sözel öğrenme testi tedaviden önce ve tedavi sonrasında 6 ay aralıklarla uygulanmıştır. Bu hastaların % 98 inde

tedaviden öncede NKF'larda bozukluk saptanmıştır. Tedavi sonrası en yüksek NKF bozukluğu 12. Ayda 36Gy/18 frx alan grupta saptanmasına rağmen, NKF bozukluğuyla en yüksek korelasyonun yaş olduğu görülmüştür. (P=0.005)(77)

Bizim çalışmamızda da bu sonuçları destekleyen veriler saptanmıştır. Radyoterapi öncesinde uygulanan NKF testlerinde, hasta grubunda kontrol grubuna göre, **mantıksal bellekte** (logical memory) anlamlı bozukluk mevcuttu. (Hikâye 1 ve Hikâye). ayrıca **kısa süreli sözel bellek** (kritere ulaşma, en yüksek öğrenmen puanı), **kümülatif öğrenme** (sözel bellek öğrenme puanı) ve **uzun süreli bellek** (kendiliğinden hatırlama) parametrelerinde bozukluk saptanmış ve yine digit forward testindeki düşüklük bize hasta grubunun **dikkatinde** de radyoterapi öncesinde anlamlı derecede bozukluk olduğunu göstermiştir.

Yine çok tartışılan konulardan biri NKF bozukluğunun radyoterapi sonrasında ne zaman ortaya çıktığıdır. Bazı araştırmacılar en çok düşüşün 3. ve 4. aylarda ortaya çıktığını savunmakta buna dayanak olarak nörogenezis teorisini ortaya atmaktadırlar. Bu teoriden önce beyinde nöron kaybının irreversible olduğu düşünülürdü. Bunun nedeni ölen nöronların yenilenememesi ve sonucunda nörolojik bozukluklar ve disfonksiyonlar görülmesiydi. Son yapılan araştırmalar bunun bir istisnasını Hipokampus'un dentate gyrusu ve subventricular zonda (SGZ) saptanmıştır. Postnatal ve erişkin döneminde hipokampusde nörogenezisin devam ettiği gösterilmiştir. Dentat girusta bulunan granuler hücreler bu nörogenezisin temelini oluşturur ve inflamasyonla indüklenir. Stres ve glukokortikoidlerle nörogenezis azalır. SGZ deki nörogenezis ile öğrenme ve hafızada özellikle mekansal hafıza arasında karşılıklı bir ilişki olduğunu görülmektedir (79) Hipokampusün radyasyona maruziyeti sonrasında yaklaşık 3.-4. aylarda NKF' ların düştüğü ilerleyen dönemde ise rebound olarak selüler kompartmandaki tamir kapasitesinin artarak fonksiyonlarda uzun dönemde iyileşme saptamıştır. Ancak bu dataların kalıcı etkilerle korelasyonu çalışılmamıştır(79) bu verileri destekleyen bazı çalışmalar şu şekildedir;

Chang El ve ark. 2009 yılında yayınlanan prospektif çalışmaya 1-3 beyin metastazlı 58 hasta dahil edilmiş. Hastalar SRS ve SRS+TBRT olmak üzere 2 gruba randomize edilmiştir. NKF lar Hopkins sözel öğrenme testiyle aylık olarak takip edilmiştir. En yüksek düşüş 4. ayda saptanmış. SRS grubunda bazale göre %24, SRS+TBRT grubunda bazale göre %52 oranında düşüş görülmüş.

Movsas ve ark. çalışması olan RTOG 0214 faz 3 çalışmasında 340 hasta çalışmaya dahil edilmiş hastalar PCI ve gözlem grubu olarak iki kola randomize edilmiş. Her iki gruba da 3. 6. Ve 12. Aylarda NKF testleri (mini mental testi (MMSE), günlük yaşam aktivitesi testi (ADLS), Hopkins sözel öğrenme Testi ve EORTC yaşam kalitesi testi ) uygulanmıştır. Anlık ve gecikmiş hatırlamada en büyük düşüş 3. ayda kaydedilmiştir. 6. ayla birlikte fonksiyonlarda bir miktar düzelme saptanmasına rağmen 12. Ayda testlerde yeniden gerileme saptanmıştır.(80) Bu bi fazik dalgalanma farklı çalışmalardada izlenmiştir.(81)

Taphoorn MJ ve ark 2004 yılında 50 glioma tanılı hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada radyasyona bağlı geç bilişsel disfonksiyonlar tedaviden 4 ay ile 1 yıl sonra ortaya çıktığını saptamışlardır.(82)

Bizim çalışmamızda ise tedaviden 1,5 ay sonra NKF'lerde düşüş saptanırken en yüksek düşüş tedaviden 4 ay sonra görülmüştür. Ancak çalışmamızın uzun dönem takibi bulunmaması nedeniyle 12. Aydaki hastaların bilişsel fonksiyonları hakkında fikir yürütememekteyiz.

Yine çok tartışılan konulardan biride NKF etkileyen hipokampus dozlarıyla ilgilidir. Bu konuda pek çok çalışma yapılmasına rağmen bir netlik sağlanamamıştır. Bu çalışmalardan bir tanesi Ukrayna'da, Çernobil nükleer santral kazası nedeniyle değişik düzeylerde radyasyon alan gruplarda, kazadan 8 yıl sonra bilişsel fonksiyonlar araştırıldı [45]. Kurtarma çalışmalarına katılanlar 63 cGy, orman işçileri 13 cGy ve tarım işçileri 9 cGy radyasyon almışlardı. Kurtarma çalışmalarına katılanlarda ve orman işçilerinde önemli bilişsel gerileme olduğu bildirildi. Ancak, düşük doz alan orman işçilerinde yüksek doz alan kurtarıcılar kadar ağır bilişsel kayıp olması çelişkiliydi. Ayrıca, Japonların 60 yıldır takipte olan, atom bombası nedeniyle ortalama 20 cGy almış 100 bin kişide bilişsel disfonksiyon bildirmemeleri [46], radyasyonla çalışanlarda da bugüne kadar nöropsikolojik sorunların bildirilmemesi [47], Ukrayna çalışmasını tartışmalı hale getirmektedir.

Bir başka çalışma olan Pauline Brummelman ve ark.larının 2011 de 75 non-function pituitary makroadenom (NFA) hastası (61±10 yıl) üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaları RT alan (RT+, n=30) ve radyoterapi almayan (RT-, n=45) olarak 2 gruba ayırmışlardır. Radyoterapi alan grubu (tamamı 25 fraksiyonda (1.8Gy); 45Gy almıştır) ise kendi içinde 3 gruba ayırmışlardır: 3 alan tekniğiyle ışınlanan, n=10; 4 alan

teknikiyle ışınlanan, n=15; and 5 alan tekniğiyle ışınlanan, n=5. Hastaların Hafıza fonksiyonları değerlendirilmiş. Sağ sol ve bilateral hipokampus için 30, 50, and 70% lik dozlar ölçülmüş sırasıyla 3 4 5 alan için ortalama sol hipokampus mean doz (Gy) 23.0/3.2/2.0 - 21.8/14.9/13.5 - 19.6 /4.1 /2.9, sağ hipokampus için 28,5/4,4/2,0 - 29,8/15,2/14,2 - 19,0/4,6/2,8 olarak kaydedilmiş. Ancak grupların hiçbirinde NKF açısından bi farka rastlanmamıştır

Erik Olsson ve ark 2012 de 15 hasta ve 15 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada, 4 -10 yıl önce benin hipofiz adenomu nedeniyle ışınlanan 15 hasta ve 15 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş her iki grup yaşam kalitesi ve NKF için teste tabi tutulmuş ve her iki grubunda hipokampus volümleri MR yardımıyla karşılaştırılmış. Hasta grubunun bilateral hipokampus mean dozları 1.5 Gy -9.3 Gy arasında değişmekteydi. Her iki grup arasında yaşam kalitesi, NKF'lar ve hipokampus volümü açısından fark saptanmadı.(84)

Ancak Vinai Gondi ve ark. 2011' de 18 benin yada low grade glioma tanılı hasta ve 6 kontrol grubu üzerinde yaptıkları başka bir çalışmada. Hastalar tedavi öncesinde ve tedavi sonrası 18. ayda NKF testlerine tabi tutulmuşlardı. hipocampus için nörokognitif fonksiyonları etkileyen doz sınırını bilateral hipokampusün yüzde 40 lık volumu için 7.3 Gy'in üstü olarak saptamışlardır (EQD2) [92]. Bu bulguları destekleyen bir başka Md anderson çalışmasında low grade yada anaplastik beyin tm olan hastalarda sol hipocampus max dozundaki yükseklikle öğrenme güçlüğü (p =0.014) ve gecikmiş hatırlama(p=0.01) arasında korelasyon saptanmıştır(90)

Jajali ve ark yaptığı benzer bir çalışmada ise benin yada low grade beyin tm. Olan hastalarda sol temporal lobe dozundaki artışla IQ puanlarında düşmenin korele olduğu gösterilmiştir. (91)

Deangelis ve ark.'larının çalışmasında(93) bir yılı aşkın takibi olan, uzun sağkalımı olan (> 12 ay) beyin metastazlarının %11 inde ciddi demans saptanmış ancak bu kişilerin fraksiyon başına doz oranları yüksek olduğu belirlenmiş ancak günümüzde yapılan çalışmalarda tüm beyin radyoterapisi alan hastalarda 1 - 4. aylarda erken nörokognitif bozukluklar tespit edilmiştir.(85,86,87) Tespit edilen primer olarak etkilenen NKF' lar sözel ve kısa süreli hafızadır. (88,89)

Bizim çalışmamızda RT öncesinde bozuk olan NKF testlerinin Radyoterapi sonrasında daha da etkilendiğini hastaların demansif bulguları ve dikkat bozukluğunun anlamlı oranda arttığını göstermiştir.

Kanser hastalarının kognitif fonksiyonlarını ve buna paralel olarak yaşam kalitesini etkileyen ve sık sıkta demansif bulgularla karışan konulardan biride anksiyete ve depresyondur.

Eda güren ve ark'nın 2005 de yaptığı bir çalışmada anksiyete ve depresyon düzeyleri, akciğer kanseri ön tanılı hastalarda yatışta ve tanısal girişim öncesinde, akciğer kanseri kanıtlananlarda ise tedavi başlangıcından 1 ay sonra değerlendirilmiş. 103 akciğer kanseri hastasında (yaş: 61.4±0.98) anksiyete ve depresyon sırasıyla, hastaneye yatışta %25 ve %36, tanısal girişim öncesinde %21 ve %38 ve tedaviden sonra %21 ve %42 oranında saptanmış. 65 yaş üstü hastalarda, 65 yaş altındaki hastalara göre 2. görüşmede anksiyete, 2. ve 3. görüşmelerde depresyon varlığı istatistiksel olarak daha yüksek olduğu görülmüş. Depresyon ve anksiyete düzeyi performans durumu kötüleşmesi ve yaşın artışı ile birlikte arttığı saptanmış.(82)

Clark CE. Ve ark. 2003 yılında 52 kanser hastası ve 55 kontrol grubu arasında yaptığı çalışmada kanser hastalarında tedaviden önce (KT) kontrol grubuna göre anksiyete skorlarının yüksek olduğu (ortalama 19.2-5.3 p= 0,003), depresyon skorlarında ise anlamlı fark olmadığı görülmüştür (ortalama 11,5-9,13 p= 0,123). Tedavi bitiminden 2 ay sonra yapılan testlerde ise anksiyete oranının tedavi öncesine göre %23 azaldığı görülmüş ancak depresyon oranında %34 lük bir artış olduğu saptanmıştır.(83)

Bizim çalışmamızda ise Beck anksiyete testinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır (ortalama 14,47-4,33 p= 0,000), yine Beck depresyon testlerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (ortalama 16,4-10,13 p= 0,138). Buna karşılık tedaviden 1.5 ay ve 4 ay sonra yapılan testlerde ise anksiyete düzeyinde anlamlı düşüş saptanmıştır (p=0.02) depresyon testlerinde ise fark saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ

Hastaların takipleri boyunca özellikle dikkatlerinin azaldığı, sözel bellekte kısa süreli ve uzun süreli kayıtlarında bozulma meydana geldiği, bu bozulmalarında artan hipokampus dozlarıyla anlamlı olarak ters yönde korelasyon gösterdiği görülmüştür. Genel olarak bakıldığında hasta grubunda kontrol grubuna göre tedavi öncesinde mantıksal bellek bozukluğu, anlık ve kısa süreli sözel bellek, dikkat bozukluğunun ve konfoblastasyonun saptanması nedeniyle NKF'ları etkileyen belirli bir doz noktası bulmak güçleşmiştir.

Başlangıçta yüksek olan anksiyete puanları 4. ayda belirgin düşme göstermiştir. Bu da hastalarda artan dikkat bozukluğuyla olan ilişkisini önemsiz hale getirmiştir. Beklentilerden farklı olarak hasta grubunda zamanla depresyon ölçeklerinde anlamlı artış izlenmemiştir. Bu genellikle demansla karışan depresyonu dışlamamıza neden olmuştur. hipokampus hasarının göstergelerinden biri olan uzaysal konum algısının bozulmasını test eden her iki testteki (visospasyal- saat) tedavi öncesine göre 4 ayda görülen belirgin düşüş dikkat çekicidir. Yine hipokampus hasarına bağlı kısa süreli ve uzun süreli belleği ölçen testlerde en belirgin düşüş 4. ayda gözlemlenmiştir.

Bütün bu verilere dayanarak nörokognitif fonksiyon bozuklukları sadece hipokampusün radyasyonla olan ilişkisine bağlı olmadığını görmekteyiz. İntra yada extra kranial hastalık progresyonu, kemoterapi, antikonvulsan, steroid, opioidler bilişsel fonksiyonlarda bozukluğa neden olduğu akılda tutulmalıdır. Ancak başlangıçta bozuk olsa bile radyoterapi sonrası NKF ların kötüleşmesi bize uzun yaşam beklentisi olan seçilmiş hasta grubunda hipokampusü korumanın fayda sağlayacağını göstermektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Bailey P, Cushing H. A Classification of Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis. Philadelphia: JB Lippincott; pp 146-167.
2. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ. A simplified classification of gliomas. Proc staff meetings, Mayo Clinic 1949 24: 71-74.
3. Ringertz N Grading of gliomas. Acta Pathol Microbiol Scand. 1950;27(1):51-64.
4. Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. Cancer. 1988 Nov 15;62(10):2152-65.
5. Kliehues P, Burger PC, Scheithauer BW. WHO International Histological Classification of Tumors. In: Histological typing of tumours of the central Nervous System. 2nd edn. New York: Springer-Verlag 1993.
6. Kliehues P, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of the Nervous System. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon.
7. Giles GG, Gonzales MF. In: Kaye HA, Laws ER.(ed). Brain tumors. 2nd edn. Churchill Livingstone: 2001; pp 51-70.
8. Parkin D, Whelan S, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); Vol 7. IARC Scientific Publication. No 143.
9. Salvati M, Artico M, Caruso R, Rocchi G, Orlando ER, Nucci F. A report on radiation-induced gliomas. Cancer. 1991 Jan 15;67(2):392-7.
10. Krupp JH. Nine-year mortality experience in proton-exposed Macaca mulatta. Radiat Res. 1976 Aug;67(2):244-51.
11. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Birg W, Volk B, Ostertag CB. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. Radiother Oncol. 1997 Jun;43(3):253-60.

12. Cohen A, Modan B. Some epidemiologic aspects of neoplastic diseases in Israeli immigrant population. 3. Brain tumors. *Cancer*. 1968 Dec; 22(6):1323-8.
13. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology*. 1985 Feb;35(2):219-26.
14. Mahaley MS Jr, Whaley RA, Blue M, Bertsch L. Central neurotoxicity following intracarotid BCNU chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurooncol*. 1986;3(4):297-314.
15. Mao Y, Desmeules M, Semenciw RM, Hill G, Gaudette L, Wigle DT. Increasing brain cancer rates in Canada. *CMAJ*. 1991 Dec 15;145(12):1583-91.
16. Mahaley MS Jr, Mettlin C, Natarajan N, Laws ER Jr, Peace BB. National survey of patterns of care for brain-tumor patients. *J Neurosurg*. 1989 Dec;71(6):826-36.
17. Greig NH, Ries LG, Yancik R, Rapoport SI. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst*. 1990 Oct 17;82(20):1621-4.
18. Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya RJ. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Neurosurg*. 2001 Aug;95(2):190-8
19. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M, Raverdy N, Schaffer P, Poisson M, Delattre JY. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer*. 1997 Mar 15;79(6):1195-202.
20. James CD, Carlom E, Dumanski JP, Hansen M, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK. Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res*. 1988 Oct 1;48(19):5546-51.

21. James CD, Carlbom E, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK. Mitotic recombination of chromosome 17 in astrocytomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Apr;86(8):2858-62.
22. Hoshino T. A commentary on the biology and growth kinetics of low-grade and highgrade gliomas. *J Neurosurg*. 1984 Nov;61(5):895-900.
23. Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology*. 1980 Sep;30(9):907-11.
24. Vertosick FT Jr, Selker RG. Brain stem and spinal metastases of supratentorial glioblastoma multiforme: a clinical series. *Neurosurgery*. 1990 Oct;27(4):516-21.
25. Schuster H, Jellinger K, Gund A, Regele H. Extracranial metastases of anaplastic cerebral gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1976;35(4):247-59.
26. Salcman M. The value of cytoreductive surgery. *Clin Neurosurg*. 1994;41:464-88.
27. Hung KS, Howng SL. Prognostic significance of annexin VII expression in glioblastomas multiforme in humans. *J Neurosurg*. 2003 Nov; 99(5):886-92.
28. Rosen St, Makuch Rw, Lichter As Et Al. Role Of Prophylactic Cranial Irradiation In Prevention Of Central Nervous System Metastases In Small Cell Lung Cancer. *Am J Med*. 74:615-624.
29. Cognitive Sparing during the Administration of Whole Brain Radiotherapy and Prophylactic Cranial Irradiation: Current Concepts and Approaches *Journal of Oncology* Volume 2010, Article ID 198208
30. Taphoorn MJ, Klein M: Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol* 3(3): 159-168, 2004
31. Rubin P, Cooper RA, Philips TL: Radiation biology and radiation therapy pathology syllabus. Chicago, IL, American College of Radiology, 1978
32. Hippocampal Dosimetry Predicts Neurocognitive Function Impairment After Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Benign or Low-Grade Adult Brain Tumors *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. -, No. -, pp. 1e7, 2011

33. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytical function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21(1): 123-135, 1991
34. Lyman JT: Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 8: 13-19, 1985
35. Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, Hug H, Hanssens P, Goitein M, Smith AR, O'Farrell D, Efid JT, Fullerton B, Munzenrider JE: Temporal lobe (TL) damage following surgery and high dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41(1): 59-68, 1998
36. Levegrün S, Ton L, Debus J: Partial irradiation of the brain. *Semin Radiat Oncol* 11(3): 259-267, 2001
37. Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR, Armstrong FD, Friedman HS, Kun LE: Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16(5): 1723- 1728, 1998
38. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA: Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 12(3): 627-642, 1994
39. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, Garden AS, Byrne K, Nickens JA, Cox JD: Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33(1): 179-182, 1995
40. Meyers CA, Bryne KS, Komaki R: Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy. *Lung Cancer* 12(3): 231-235, 1995
41. van Oosterhout AG, Boon PJ, Houx PJ, ten Velde GP, Twijnstra A: Follow-up of cognitive functioning in patients with small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31(4): 911-914, 1995

42. Posner JB, Dalmau J: Clinical enigmas of paraneoplastic neurologic disorders. *Clin Neurol Neurosurg* 97(1): 61-70, 1995
43. Behin A, Delattre JY: Neurologic sequelae of radiotherapy of the nervous system. In: Schiff D, Wen PY, (ed). *Cancer neurology in clinical practice*. Totowa: Humana Press; 2003: 173-92
44. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39(6): 789-796, 1989
45. Gamache GL, Levinson DM, Reeves DL, Bidyuk PI, Brantley KK: Longitudinal neurocognitive assessments of Ukrainians exposed to ionizing radiation after the Chernobyl nuclear accident. *Arc Clin Neuropsychol* 20(1): 81-93, 2005
46. Schull W: *Effects of atomic radiation*. New York: Wiley-Liss, 1995
47. United States Army, Office of the Surgeon General. *Report on soldiers' illnesses during operation Desert Storm*. Washington, DC: Government Printing Office, 1997
48. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Shores EA, Batchelor J, Sparks RS: Neuropsychological abnormalities in patients with pituitary tumours. *Acta Neurol Scand* 86(6): 626-631, 1992
49. McCord MW, Buatti JM, Fennell EM, Mendenhall WM, Marcus RB Jr, Rhoton AL, Grant MB, Friedmann WA: Radiotherapy for pituitary adenoma: long-term outcome and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39(2): 437-444, 1997
50. Araoz C, Weems AM: Posttherapeutic cerebral radionecrosis: a complication of head and neck tumor therapy. *South Med J*. 74(12): 148-58, 1981
51. Diengdoh JV, Booth AE: Postirradiation necrosis of the temporal lobe presenting as a glioma. Case report. *J Neurosurg* 44(6): 732-734, 1976
52. Lee PW, Hung BK, Woo EK, Tai PT, Choi DT: Effects of radiation therapy on neuropsychological functioning in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52(4): 488-492, 1989

53. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC: Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(5): 1489- 1495, 2000
54. Bampoe J, Ritvo P, Bernstein M: Quality of life in patients with brain tumor: what's relevant in our quest for therapeutic efficacy. *Neurosurg Focus* 4(6): e6, 1998
55. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH: Effects of radiation on normal tissue: Consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 4(9): 5, 2003
56. Karim AB, Maat B, Hatleyoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvinen LM, van Reijn M, Jager JJ, Fabrini MG, van Alphen AM, Hamers HP, Gaspar L, Noordman E, Pierart M, van Glabbeke M: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36(3): 549-556, 1996
57. Shaw E, Arusell RM, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R: A prospective randomized trial of low versus high dose radiation in adults with a supratentorial low grade glioma: initial report of an NCCTG-RTOG-ECOG study. *J Clin Oncol* 20(9): 2267-2276,2002
58. van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmström PO, Collette L, Piérart M, Mirimanoff R, Karim AB; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council: Longterm efficacy of early versus delayed radiotherapy for lowgrade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366(9490): 985-990, 2005
59. Armstrong CL, Hunter JV, Ledakis GE, Cohen B, Tallent EM, Goldstein BH, Tochner Z, Lustig R, Judy KD, Pruitt A, Mollman JE, Stanczak EM, Jo MY, Than TL, Phillips P: Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy.

60. Wang GJ, Volkow ND, Lau YH, Fowler JS, Meek AG, Park TL, Wong C, Roque CT, Adler AJ, Wolf AP: Glucose metabolic changes in nontumoral brain tissue of patients with brain tumor following radiotherapy: A preliminary study. *J Comput Assist Tomogr* 20(5): 709-714, 1996
61. Sato K, Kameyama M, Kayama T, Yoshimoto T, Ishiwata K, Ito M: Serial positron emission tomography imaging of changes in amino acid metabolism in low grade astrocytoma after radio- and chemotherapy: Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 35(11): 808-812, 1995
62. Osoba D, Brada M, Yung WK, Prados MD: Health-related quality of life in patients with anaplastic astrocytoma during treatment with temozolomid. *Eur J Cancer* 36(14): 1788-1795, 2000
63. Brada M: Radiotherapy in malignant glioma. *Ann Oncol* 17(Suppl 10): 183-185, 2006
64. Butler RW, Hill JM, Steinherz PG, Meyers PA, Finaly JL: Neuropsychologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate, and systemic methotrexate in childhood cancer. *J Clin Oncol* 12(12): 2621-2629, 1994.
65. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Mott LA, Skalla K, Whedon MB, Bivens S, Mitchell T, Greenberg ER, Silberfarb PM: Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 20(2): 485-93, 2002
66. Ural Ayhan, Kılıç İbrahim.(2006). *Bilimsel Araştırma Süreci ve SPSS ile Veri Analizi.*(2.Baskı).Ankara : Detay Anatolia Akademik Yayıncılık Ltd. Şti.
67. Salthouse TA (1990) Working memory as a processing resource in cognitive aging. Special issue: Limited resource models of cognitive development, *Development Rev*, 10:101-124.
68. Salthouse TA (1985) Speed of behavior and its implications for cognition. *Handbook of psychology and aging*. JE Birren, KW Schaie (Ed), New York, Van Nostrand Reinhold.

69. Salthouse TA, Babcock RL (1991) Decomposing adult age differences in working memory. *Develop Psychol*, 27:763- 776.
70. Karakaş, S., Kafadar, H. (1999) Şizofrenideki Bilişsel Süreçlerin Değerlendirilmesinde Nöropsikolojik Testler: Bellek ve Dikkatin Ölçülmesi. *Şizofreni Dizisi*; 4:132-152
72. N.Mercan *Türkiye Klinikleri Cilt 9, Sayı 3, 1989 Akciğer Adenokarsinomlarında Profilaktik Kafa Işınlaması*
73. F. Cakalagaoglu *Turkish Journal Of Pathology 11-2:305-306 Effect Of Radiationtherapy In Brain Tissue*
74. Güngen, C., Ertan, T., Eker, E., Yaşar, R., Engin, F. 'Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği' *Turk Psikiyatri Dergisi 2002; 13(4):273-281*
75. Gündoğar, D., Demirci, S.'Konfabulasyon (Masallama): İlgi Çeken Ancak Yeterince Bilinmeyen Bir Belirti' *Türk Psikiyatri Dergisi 2007; 18(2):172-178*
76. Demakisa, G.J. 'Frontal Lobe Damage and Tests of Executive Processing: A Meta-Analysis of the Category Test, Stroop Test, and Trail-Making Test' *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, Volume 26, Issue 3, 2004, pages 441-450*
77. Wolfson, AH, 'Primary Analysis of a Phase II Randomized Trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: Impact of Different Total Doses and Schedules of Prophylactic Cranial Irradiation on Chronic Neurotoxicity and Quality of Life for Patients with Limited Disease Small Cell Lung Cancer' 2010, published online: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.013
78. Lee, J. (2002) 'Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study' *The Lancet, Volume 360, Issue 9343, Pages 1361 – 1368*
79. Abrous, D. N., & Wojtowicz, J. M. (2008). Neurogenesis and Hippocampal Memory System. In F. H. Gage, G. Kempermann, & H. Song (Eds.), *Adult*



Neurogenesis (pp. 445-461). Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.)

80. Jing Li, J, Bentzen, S, Renschler, M and Mehta, M (2005) 'Regression After Whole-Brain Radiation Therapy for Brain Metastases Correlates With Survival and Improved Neurocognitive Function
81. Vinai Gondi, M.D 'Why avoid hipokampus': *Radiother Oncol.* 2010 December; 97(3): 370–376. Published online 2010 October 20. doi:
82. Eda GÜREN, Akciğer Kanserli Hastalarda Anksiyete Ve Depresyon Düzeylerindeki Değişimler, Cilt 19, Sayı 3, Sayfa(lar) 083-091
83. Pauline Brummelman Cognitive performance after postoperative pituitary radiotherapy: a dosimetric study of the hippocampus and the prefrontal cortex
84. Erik Olsson Hippocampal volumes in patients exposed to low-dose radiation to the basal brain. A case–control study in long-term survivors from cancer in the head and neck region
85. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037–1044. [PubMed]
86. Li J, Bentzen SM, Renschler M, et al. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol.* 2007;25:1260–1266. [PubMed]
87. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:1311–1318. [PubMed]
88. Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24:1305–1309. [PubMed]
89. Regine WF, Schmitt FA, Scott CB, et al. Feasibility of neurocognitive outcome evaluations in patients with brain metastases in a multi-institutional

- cooperative group setting: results of Radiation Therapy Oncology Group trial BR-0018. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:1346–1352. [PubMed]
90. Mahajan A, Dong L, Prabhu S, et al. Application of deformable image registration to hippocampal doses and neurocognitive outcomes. Vol. 9. Society of Neuro-Oncology; Dallas: 2007. p. 538.
  91. Jalali R, Mallick I, Dutta D, et al. Factors influencing neurocognitive outcomes in young patients with benign and low-grade brain tumors treated with stereotactic conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 77:974–979. [PubMed]
  92. Bayer SA. Changes in the total number of dentate granule cells in juvenile and adult rats: a correlated volumetric and 3H-thymidine autoradiographic study. *Exp Brain Res.* 1982;46:315–323. [PubMed]
  93. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology.* 1989;39:789–796. [PubMed]
  94. Kleihues P, Cavenee WK: Pathology and Genetics of Tumors of the nervous system. Lyon, France , International Agency for Research on Cancer, 1998
  95. Nelson DF, Diener-West M, Horton J et al. Combined modality approach to treatment of malignant gliomas- reevaluation of RTOG 7401/ECOG 1374 with long-term follow-up: a joint study of the RTOG and ECOG. *NCI Monogr* 1988;(6):79-284
  96. Genç ,M; 1997, Uzmanlık Tezi: Supratentorial malign glial tümörlerde akselere hiperfraksiyone radyoterapi ile alınan erken sonuçlar ve konvansiyonel fraksiyonlu radyoterapi uygulanan hastaların retrospektif değerlendirme sonuçlarıyla karşılaştırılması.
  97. Cote TR, Manns A, Hardy CR et al; Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome . AIDS/ Cancer Study Group *J Natl Cancer Inst.* 88(10):675-79, 1996
  98. Hepworth , S.J. ; Schopmaker , M.J ; Muir KR ; ve ark Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study: *BMJ* 2006;332(7546):833-887

99. Weingart J, Brem H. Brain Tumors and Cancers of the Central Nervous System. Neiderhuber JE. Current Therapy. 1st ED., Decker: Mosby-Year Book Inc, 1993:538-546
100. Bisdas A, Welsh C, Rumboldt Z et al; Cerebral Blood volume measurements by Perfusion-Weighted MR imaging in Gliomas Ready for Prime time in predicting Short-term Outcome and Recurrent disease. AJNR Am J Neurorad 30: 681-88,2009-04-26
101. Pignatti F, vanden Bent M Curran et al; prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low grade glioma J Clin Oncol 20(8):2076-87,2002
102. Hochberg FH, Pruitt A: Assumptions in the radiotherapy for glioblastoma. Neurology 1980; 30:907
103. Macdonald DR; Low Grade Gliomas, mixed gliomas and oligodendrogliomas. Seminars in Oncology,1994;21(2) :236-248
104. Mornex F; Noyel H; Radiation Therapy For Malignant Astrocytomas in Adults Radiotherapy and Oncology 1993;27:181-191
105. Lutterbach J; Sauerbrei W; Guttenberger R; Multivariate analysis of prognostic factors in patient with glioblastoma. Strahlenther Oncol. 2003 Jan;179(1)8-15
106. Buckner JC; Factors influencing survival in high-grade gliomas. Semin Oncol. 2003 Dec;30(6 suppl 19):10-14
107. Salzman M. Survival in glioblastoma: historical perspective. Neurosurgery. 1980 Nov;7(5):435-9
108. T. Gorlia; R Stupp; A Eisenhauer; Mirinoff R.O; ve ark. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials prognostic factors affecting survival in patients with newly diagnosed Glioblastoma Multiforme (gbm) Group 40 th ASCO Annual Meeting. New orleans, LA . June 5-8 2004. Abstract No: 9599( Clinical Study)
109. Karlson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW: Principles and practice of radiation oncology (eds): Perez CA, Brady LW, JB Lippincott Company Philadelphia:1992, ch 23:513-563

110. Karlson UL, Leibel SA, Wallner K, Davis LW, Brady LW: primary intracranial neoplasms. Perez CA, Brady LW Principles and practice of radiation oncology 3rd ed. Philadelphia: Lippincot Company 777-822, 1998
111. Devaux BC, O Fallon JR, Kelly PJ; Resection, biopsy and survival in malignant glial neoplasms J Neurosurg 78:767-775,1993
112. Murovick S, Trowski K, Wilson CB; ve ark. Computerized Tomography in Prognosis of Malignant Cerebral Gliomas J.Neurosurgery 1986;65;779-806
113. Hammoud MA; Sawaya R; Shi W; Thall PF; Leeds NE; Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. J. Neurooncol. 1996 Jan;27(1):65-73
114. Anca-Ligia Grosu, Piert M, Wolfgang A et al; Positron emission tomography for radiation treatment planning Strahlentherapie Oncol 181:483-99,2005
115. Valk PE, Dillon WP: Radiation injury of the brain. AJNR 12:45-62, 1991
116. Bonavita S, Di salle F, tedeschi G. Proton MR spectroscopy in neurologic disorders. Eur. Radiol 30:125-131,1999
117. Yerli H, Geyik E et al; Multi-voxel MR spektroskopide normal taraf kreatini referans olarak kullanark serebral gliomların gradını değerlendirmek, Nöroradyoloji,13:3-9,2007
118. Likavcanova K, Dobrota D et al; In vitro study of astrocytic tumor metabolism by proton magnetic resonance spectroscopy. Gen Physiol. Biophys 24:327-335, 2005
119. Shapiro WR; Green SB; Burger PC; Randomized trial of three chemotherapy regimens and the two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant gliomas: Brain Tumor cooperative group trial; 8001 J. Neurosurgery 1989;71:1-9
120. Walker MD; Green SB; Byar DP; Alexander E Jr; Batzdorf UG Brooks WH; Hunt WE; MacCarty CS; Mahaley MS Jr; Owens G; Ransohoff J 2 nd, Robertson JT; Shapiro WR; Smith KR Jr; Wilson CB; Strike TA; Randomised comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N.Eng.J.Med. 1980 Dec 4;303(23):1323-9

121. North CA;North N; Epstein JA, Piantadosi S; Wharam MD, Low grade cerebral astrocytomas Cancer,1990;66:6-14
122. Stupp R; Hegi ME; Recent developments in the management of malignant glioma. In: Perrot MC, ed . ASCO 2003 educational book. Alexandria, Va: American Society of Clinical Oncology, 2003:779-88
123. Wallner KE. Radiation therapy treatment planning for malignant astrocytomas. Semin Radiat Oncol 1991; 1:17-22
124. Van den Bent M,Afra D et al, Long term results of EORTC study 22845: a randomized trial on the efficiency of radiation therapy of low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in the adult. Lancet 366:985,2005
125. Klar E, Becker J, Scheer KE: Combined surgical and radiological therapy of glioblastoma multiforme with radiocobalt. Langen becks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir 280:55-65,1954
126. Salazar OM, Rubin P, Feldstein ML, Pizzutiello R: High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5: 1733-1740, 1979
127. Zhang M; Chakravarti A; Novel Radiation-Enhancing Agents in Malignant Gliomas. semin Radiation Oncol 2006;16:29-637
128. Harsh GR 4th; Levin VA; Gutin PH; Seager M, Silver P; Wilson CB. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. Neurosurgery. 1987 Nov;21(5):615-21
129. Shin KH et al; Hyperfractionated and accelerated radiation therapy in central nervous system tumors (malignant gliomas, pediatric tumors, and brain metastases) , Radioth Oncol 43:235-46,1997
130. Nelson DF, Curran WJ Jr, Scott C et al; Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethy nitrosurea in the treatment of malignant glioma – possible advantage observed at 72 Gy in 1.2 Gy B.I.D. fractions: report of the Radiation Therapy Oncology Group protocol 8302. Int J Rad Oncol Bio Phys 25:193-207,1993
131. Scott CB, Curran WJ, Yung WKA et al; Long term results of RTOG 90-06. A randomized trial of hyperfractionated radiotherapy to 72 Gy and carmustine vs Standard RT and carmustine for malignant glioma patients with emphasis on anaplastic astrocytoma patients J Clin Oncol 17:402,1998

132. Karim AB, Maat B et al: A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844 Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys
133. "Advances in Clinical Neurophysiology", book edited by Ihsan M. Ajeena, ISBN 978-953-51-0806-1, Published: October 17, 2012
134. Douw L, Klein M, Fagel SS, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. Lancet Neurol. 2009;8:810–818.

