

T.C.

Sağlık Bakanlığı

Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

II. Nöroşirürji Kliniği

Başhekim: Doç.Dr. Medaim Yanık

Klinik Şefi: Prof.Dr.Hidayet Akdemir

**GLİOBLASTOMA MULTİFORME VE BENİGN
MENİNGİOM OLGULARINDA TÜMÖR DOKUSUNDA
ÖLÇÜLEN KURŞUN VE NİKEL DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Murat Gnal

İstanbul 2006

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2
Merkezi Sinir Sistemi Nöroepitelyal Tümörler	6
Diğer MSS Neoplazmları	9
Astrositomalar	14
Meningiomalar	18
Eser Elementler	28
Kurşun	35
Nikel	41
Materyal ve Metod	44
Bulgular	45
Tartışma ve sonuç	48
Özet	50
Kaynaklar	53

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yanında zevkle çalıştığım, gerek tıbbi gerekse sosyal alanlarda eşsiz deneyimlerini bizlerle paylaşan, öncelikle ilk klinik şefim sayın Op.Dr. Zeki Oral'a,

Geçici bir süre klinik şefliğimi yapan, desteğini her zaman hissettiğim 3. klinik şefi sayın Op.Dr.Halil Toplamaoğlu'na,

Bilgi, deneyim ve becerilerinden faydalandığım, gerek insani gerekse hekimlik açısından bana büyük katkıları olan hocam sayın Prof.Dr.Hidayet Akdemir'e,

Cerrahi nosyon kazanmamda çok önemli katkıları olan 1. klinik şefi sayın Doç.Dr. Murat Taşkın'a, umulmadık bir anda aramızdan ayrılan desteğini her zaman hatırlayacağım, her konuda yardımını gördüğüm kliniğimiz şef yardımcısı merhum Op.Dr. Semih Bilgiç'e, klinik başasistan ve uzmanlarım sayın Op.Dr.Bülent Karakaya'ya, sayın Op.Dr.Bülent Timur Demirgil'e, sayın Op.Dr.Ümit Kepoğlu'na, sayın Op.Dr.Lütfü Postalıcı'ya, sayın Op.Dr. Müslüm Güneş'e, sayın Op.Dr.Ali Kemal Güler'e, sayın Op.Dr. Bekir Tuğcu'ya,

Tez konumun belirlenmesinde ve her aşamasında yardım ve desteğini gördüğüm, ayrıca cerrahinin inceliklerini öğrenmemde büyük katkıları olan tez danışmanım sayın Op. Dr.Bülent Timur Demirgil'e, tezimin istatistiksel çalışmaları sırasında yardımcı olan sayın Op.Dr.Bekir Tuğcu'ya,

Nöroloji rotasyonumu yanında yaptığım 2.Nöroloji klinik şefi sayın Doç.Dr.Sevim Baybaş'a, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım 1.Nöroloji klinik şefi sayın Dr.Baki Arpacı ve 3.Nöroloji klinik şefi sayın Doç.Dr.Dursun Kırbaş'a,

Tezimin gerçekleştirilmesi sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen İst.Üni.Fen Fak.Biyoloji A.B.D. öğretim üyesi sayın Prof.Dr. Tulay Engizek'e, değerli arkadaşlarım Biyolog Saim Ergeç'e ve Araş.Gör.Murat Belivermiş'e,

Aynı çatı altında beş yıl beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, her konuda yardımlarını gördüğüm servis, yoğun bakım ve ameliyathane hemşire, sekreter ve görevlileri'ne,

Hayatımın her anında desteklerini gördüğüm sevgili aileme

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.

Giriş ve Amaç

Bazı elementler, önceleri, varlıkları bilim adamlarınca bilinse de, teknolojik yetersizlikten dolayı, vücuttaki miktarlarının ölçümü kontrollü çalışmalara izin verecek kadar net sonuçlar vermediğinden, “eser elementler” olarak adlandırılmışlar ve araştırmalar esnasında sistematik olarak ihmal edilmişlerdir. Günümüzde, vücuttaki miktarlarının ölçümlerinin neredeyse mükemmel doğruluğa ulaşmış olmasına ve varlıklarının özellikle büyüme ve üreme gibi yaşamsal fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin kesinleşmiş olmasına rağmen bu elementler, kullanımın genel kabul görmesi itibarıyla, yine eskisi gibi, “eser elementler” terimi ile ifade edilmeye devam edilmektedirler.

Eser elementlerin canlı dokular içerisindeki miktarlarının ölçülebilir hale gelmesi, bilimsel çevrelerde, söz konusu tümörlerin etyopatogenezi için yeni bir kriter olarak kullanılabilmesi umudunu doğurmuştur.

Bir süredir bazı araştırmacılar eser elementlerin konsantrasyonlarının malign hastalıkların prognozu, hücre büyüme hızı, anaerobik glikoliz ve tümör dokusundaki nükleik asit konsantrasyonu arasındaki olası ilişki üzerinde yoğunlaşmışlardır. Beyin tümörü hastalarının serebrospinal sıvı örneklerindeki eser element düzeylerinin ölçümüne yönelik bazı çalışmalar olmasına karşın tümöral dokuda bulunan eser element sayısı ve düzeyinin tespitine dair çalışmalar henüz yoktur.

Bu çalışmada beyin tümörlerinin etyopatogenezinde, benign ve malign tümörlerin ihtiva ettikleri kurşun ve nikel miktarlarının bir rol oynayıp oynayamayacağı konusu ele alınacaktır. öncelikle tümör sınıflandırmaları konusunda ana hatlarıyla bilgi sunulacaktır. Takip eden satırlarda eser elementlerin genel bir değerlendirmesi daha sonra kurşun (Pb) ve nikel (Ni)'in spesifik değerlendirmesi yer alacaktır.

Son olarak merkezi sinir sistemi tümürlü hastaların benign ve malign tümörlerinden alınan doku örneklerinde Pb ve Ni düzeyleri ölçülerek bu elementlerin karşılaştırılması yapılacak ve manalı bir fark ya da benzerliğin olup olmadığı araştırılacaktır.

GENEL BİLGİLER

Modern nöroonkolojinin klinik uygulamaları tutarlı bir tümör sınıflandırmasına bağlıdır. Çeşitliliğin (değişkenin, sıradışılığın) olmaması prognozun daha kesin tahminini sağlar ve hekimlerin hastalarına yaptıkları, tedaviye dair son derece önemli tavsiyelerinin de temelini yine sınıflandırma teşkil eder. Nöroonkolojistler aynı tümör tipini taşıyan bütün hastalar için aşağı yukarı aynı tedavi şekillerine başvururlar. Tutarlı bir sınıflandırmanın nöroonkolojideki önemi, bu probleme büyük bir dikkat gösterilmesi ihtiyacını doğurur ve bu vazgeçilmez konunun tekrar tekrar ele alınmasını teşvik eder.¹ 20. yüzyılın başlarından itibaren birçok kez tümör sınıflandırmaları yapılmaya çalışılmış, gelişen teknolojinin de yardımıyla bu sınıflandırmalar ya tamamen terk edilmiş ya da yeni bulgular ışığında revize edilmişlerdir. Günümüzde doğru tanıyı ve buna bağlı olan tedavi seçimini sağlayan, güvenilirliği kesinleşmiş bir sınıflandırmadan söz etmek mümkün değildir. Aşağıda bugüne kadar yapılan sınıflandırmaların önde gelen birkaçının özeti kronolojik olarak verilecektir.

Yüzyılın başında Tooth'un sınıflandırmaya yönelik çalışmalarından söz edilebilse bile bu konuda etkilerini günümüzde dahi sürdüren çalışmalar Cushing ve Bailey ikilisi tarafından ortaya konmuştur. Özellikle 1926 yılında basılan "A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis", günümüz modern nöroonkolojisi için bir taban oluşturmuştur. Bu kitap nöroonkoloji anlayışını devrimsel bir şekilde tamamen değiştirdi ve nörocerrahi çevrelerine ilk kez olarak tümörün natürel geçmişine ve klinik gelişimine dayandırılmış düzenli bir glioma sınıflandırılması sunulmuş oldu. 1927'de Bailey glioma sınıflandırmasını 10 gruba kadar sadeleştirdi, bu yeni sistem tümör tipi ve hayatta kalabilirlik arasındaki bağıntıyla ilgiliydi.²

¹ Louis David N., ve arkadaşları, Glioma Classification; A molecular Reappraisal, American Journal of Pathology, Vol. 159, No.3, September 2001

² Ferguson Sherise, Lesniak Maciej S., Percival Bailey and the Classification of Brain Tumors, Neurosurg Focus. 2005; 18 (4): ©2005 American Association of Neurological Surgeons

Kümülatif olarak, Bailey ve Cushing tümörün mikroskopik yapısının prognoz için önemini göstererek, yalnızca eskimiş düşünceleri değiştirmekle kalmamış aynı zamanda bu tümörlerin algılanışlarını da tamamen yenilemişlerdir.³ Şu an var olan glioma sınıflandırmalarının birçoğu Bailey ve Cushing'in öncü sisteminin türevleridir.⁴

Kernohan'ın çalışmaları tümör sınıflandırmaları arasında zaman içerisinde bir diğer önemli gelişme olarak karşımıza çıkmaktadır. Kernohan'ın astrositolar için dört dereceli sistem orijinal tanımlamaları 1949'da yayınlanmıştır.⁵ Astrositoları derecelendirmek için yapılmış histolojik bir sistemdir. Gelişen malignite için dört noktalı bir skala kullanır.

1. Benign astrositom
2. Düşük grade astrositom
3. Anaplastik astrositom
4. Glioblastoma multiforme⁶

Ringertz, Kernohan'ın 4 kademeli sistemini abartılı buldu⁷ ve başka bir sınıflandırma önerdi. İlk kez 1950'de yayınlanan üç aşamalı Ringertz sınıflandırmasında I. aşama WHO sınıflandırmasıyla (bu sınıflandırma sonraki satırlarda ele alınacaktır) aynıydı, fakat WHO'nun II., III., ve IV. dereceleri Ringertz'in II. ve III. dereceleri arasında dağılmıştı.⁸ Sırasıyla dört ve üç kademeli sistemleri ortaya koyan Kernohan'ın (1949) ve Ringertz'in (1949) de dahil olduğu eski metotlar astrositoları derecelendirmek içindi. Bunlar özünde subjektiflerdi ve bu özelliklerin (anaplastik özellikler) bazılarının bir bileşimini bulmaya dayanıyorlardı. Daumas-Duport, astrositoları derecelendirmek için dört histolojik özelliğin (nükleer atipia, mitotik şekiller, endothelial çoğalma ve nekroz) varlığına yahut yokluğuna dayanan daha objektif bir sistem önerdi; pozitif özelliklerin sayısının toplamı bir

³ ibid

⁴ Op.cit. Louis David N., ve arkadaşları

⁵ http://training.seer.cancer.gov/ss_module00_bbt/unit02_sec05_d_grading.html

⁶ http://www.medcyclopaedia.com/library/topics/volume_vi_1/k/kernohan_system.aspx?s=kernohan%20classification&scope=&mode=1

⁷ Karak Asis Kumar ve arkadaşları , A Comparative Survival Evaluation and Assessment of Interclassification Concordance in Adult Supratentorial Astrocytic Tumors, Pathology Oncology Research, Vol 6, No 1, 2000

⁸ Op.cit. <http://training.seer...>

derece ürettiyordu.⁹ Şekil 1’de Daumas-Duport modeli basitçe ortaya konmuştur.

Şekil 1¹⁰

二、Grading of astrocytomas (Daumas-Duport)

grade I	0 criterion
II	1 criterion
III	2 criterion
IV	3 criterion

4 criterion : nuclear atypia, mitoses,
necrosis, endothelial proliferation

Olguda tablonun aşağısında görülen dört kriterden herhangi biri bulunuyorsa bu, Daumas-Duport sistemine göre vakanın II. derece, iki kriter bulunuyorsa vakanın III. derece, üç veya daha fazla kriter varsa bu durumda da vakanın IV. Derece olduğunu gösterir. Hiç kriter bulunmaması durumunda ise vaka I. derece olarak sınıflandırılır. 1988’de ortaya atılan Daumas-Duport derecelendirme sisteminin bir diğer adının St. Anne/ Mayo derecelendirme sistemi olduğunun bilinmesinde de fayda vardır. Kendisinden beş sene sonra ortaya çıkacak olan WHO derecelendirme sisteminde olduğu gibi detaylı ve araştırmacılar arasındaki iletişimi kolaylaştırıcı fazla bir yanı olmasa da; Daumas-Duport derecelendirme sistemi, oldukça tanınmış ve hem kendisinden önceki (zaten kendisinden önceki diğer sınıflandırmalara dayanıyor olan), hem de kendisinden sonraki sistemlerden farklı bir bakış açısı olarak literatürde yerini almıştır.

1993’te WHO merkezi sinir sistemine tesir eden neoplazmaların ayrıntılı bir sınıflandırmasını yaptı. Bu sınıflandırma her bir tip tümörün spesifik bir hücre tipinin anormal büyümesinin bir sonucu olduğu varsayımına dayanıyordu. Bu tümör

⁹ Comas Theodore C. Ve arkadaşları, Immunohistochemical staining for ganglioside GD1b as a diagnostic and prognostic marker for primary human brain tumors, *The Ohio State University, Columbus, OH 43210 (T.C.C., D.K.P., S.D.J., A.J.Y.)*

¹⁰ <http://www.kmuh.org.tw/www/cancer/contents/Stage/Brain.pdf>

sınıflandırması, bir tümörün davranışının (gelişiminin, durumunun) temel hücre tipiyle bağıntılı olduğu yaklaşımıyla, tedavi seçimini ve prognoz tahminini belirler. Bu yaklaşımıyla yeni WHO sistemi göze çarpan birkaç istisna dışında son derece faydalıdır (örneğin gemisyocytic astrositomların hepsi yahut hemen hemen hepsi aslında anaplastıktır ve bu yüzden WHO tarafından gösterildiği gibi II. dereceden çok III. ve hatta IV. derecedendirler). WHO sınıflandırması aynı zamanda her bir tip tümör için paralel bir derecelendirme sistemini de ortaya koyar. Bu derecelendirme sisteminde adlandırılan tümörlerin çoğu tek başına tanımlanan bir derecedir. Yeni WHO sınıflandırması Birleşik Devletler'deki ve dünyanın her yerindeki merkezlerde bir iletişim standardı sağlamıştır. Aşağıda bu sınıflandırma genel hatlarıyla ortaya konmuştur.¹¹

¹¹ <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/newwhobt.htm#Neuroepithelial>

MSS (merkezi sinir sistemi) neuroepithelial tümörler

1. Astrositer tümörler

1. Astrositom (WHO derece II)

1. Çeşitleri: protoplazmik, gemistositik, fibriler, mikst tip

2. Anaplastik (malign) astrositom (WHO derece III)

1. *hemisferik*

2. *diensefalik*

3. *optik*

4. *beyin sapı*

5. *serebellar*

3. Glioblastoma multiforme (WHO derece IV)

1. Çeşitleri: Dev hücre glioblastoma, gliosarkoma

4. Piloşitik astrositom [noninvaziv, WHO derece I]

1. *hemisferik*

2. *diensefalik*

3. *optik*

4. *beyin sapı*

5. *serebellar*

5. Subependimal dev hücreli astrositom [noninvaziv, WHO derece I]

6. Pleomorfik ksantoastrositom [noninvaziv, WHO derece I]

2. Oligodendroglial tümörler

1. Oligodendroglioma (WHO derece II)

2. Anaplastik (malign) oligodendroglioma (WHO derece III)

3. Ependimal hücre tümörleri

1. Ependimoma (WHO derece II)

1. Çeşitleri: sellular, papillar, epitelial, clear cell, mixed

2. Anaplastik ependimoma (WHO derece III)

3. Miksopapillar ependymoma

4. Subependimoma (WHO derece I)

4. Karışık gliomalar

1. Karışık oligoastrositom (WHO derece II)

2. Anaplastik (malign) oligoastrositom (WHO derece III)

3. Diğerleri (*örnek*, ependimo-astrositom)

5. Nöroepithelial belirsiz kökenli (orijinli) tümörler

1. Polar spongioblastoma (WHO derece IV)

2. Astroblastoma (WHO derece IV)

3. Gliomatosis cerebri (WHO derece IV)

6. Koroid plexus tümörleri

1. Koroid pleksus papilloma
2. Koroid pleksus carcinoma (anaplastik choroid plexus papilloma)

7. Nöronal ve karışık nöronal-gliyal tümörler

1. Gangliositoma
2. Serebellum displastik gangliositoması (Lhermitte-Duclos)
3. Ganglioglioma
4. Anaplastik (malign) ganglioglioma
5. Desmoplastic infantile ganglioglioması
 1. *desmoplastic infantil astrositom*
6. Merkezi nörositoma
7. Disembryoplastik nöroepithelial tümör
8. Olfaktor nöroblastoma (esthesioneuroblastoma)
 1. Çeşitleri: olfaktor nöroepitelioma

8. Pineal Parenkim Tümörleri

1. Pineositoma
2. Pineoblastoma
3. Karışık pineositoma/pineoblastoma

9. Nöroblastic veya glioblastik özellikli tümörler (embryonal tümörler)

1. Medulloepitelioma

2. Multipotent başkalaşmış primitif nöroektodermal tümörler

1. medulloblastoma

1. Çeşitleri: medullomyoblastoma, melanositic medulloblastoma, desmoplastic medulloblastoma

2. serebral primitif nöroektodermal tümör

3. Nöroblastoma

1. Çeşit: ganglionöroblastoma

4. Retinoblastoma

5. Ependimoblastoma

Diğer MSS Neoplasmları

1. Sellar Bölge Tümörleri

1. Hipofiz bezi adenoması

2. Hipofiz bezi karsinoması

3. Kraniofaringioma

2. Hematopietik tümörler

1. Primer malign lenfomaları

2. Plasmositoma

3. Granulositic sarkoma

4. Diğerleri

3. Germ hücre tümörleri

1. Germinoma

2. Embryonal karsinoma

3. Yolk sac tümörü (endodermal sinüs tumörü)

4. Koriokarsinoma

5. Teratoma

6. Mikst germ hücre tümörü

4. Meningeal Tümörler

1. Meningioma

1. Çeşitleri:meningotelial,fibroblastik,transizyonel (mikst),psammomatöz, mikrokistik, sekretuar, clear cell, chordoid, lenfoplasmosit-zengin, ve metaplastik alt tipler

2. Atipik meningioma

3. Anaplastik (malign) meningioma

5. Meningothelial olmayan meningeal tümörler

1. Benign Mesenchymal

1. osteocartilaginous tümörler

2. lipoma

3. fibrous histiositoma

4. diğerleri

2. Malign Mesenchymal

1. kondrosarcoma

2. hemangioperisitoma

3. rhabdomyosarcoma

4. meningeal sarcomatosis

5. diğerleri

3. Primer Melanositik Lezyonlar

1. yaygın (difuze) melanosis

2. melanositoma

3. malign melanoma

1. eşit: meningeal melanomatosis

4. Hemopoietic Neoplasmlar

1. malign lenfoma

2. plasmasitoma

3. granulositic sarcoma

5. Belirsiz Histogenesis tümörleri

1. hemangioblastoma (Capiller hemangioblastoması)

6. Kranial ve Spinal Sinir Tümörleri

1. Schwannoma (nörinoma, nörolemmoma)

1. hücresel, pleksiform, ve melanotik alt tipler

2. Nörofibroma

1. Soliter nörofibroma

2. Pleksiform nörofibroma

3. Sinir kılıfı malign tümörü (Malign schwannoma)

1. epiteloid

2. divergent mesenchymal veya epithelial differentiation

3. melanotik

7. Bölgesel Tümörlerden lokal yayılımlar

1. Paraganglioma (chemodectoma)

2. Kordoma

3. Kodroma

4. Kondrosarcoma

5. Karsinoma

8. Metastatik tümörler

9. Sınıflandırılmamış tümörler

10. Kistler ve Tümör benzeri Lezyonlar

1. Rathke yarık kisti

2. Epidermoid

3. Dermoid
4. Üçüncü ventrikül kolloid kisti
5. Enterogenous kist
6. Neuroglial kist
7. Granular hücre tümörü (choristoma, pituicytoma)
8. Hipotalamik nöronal hamartoma
9. Nasal glial heterotopia
10. Plasma hücre granuloması

Astroitik soylu tümörler için bazı derecelendirme sistemleri genel kullanımdadır. (örneğin, astrositom, anaplastic astrositom ve glioblastoma). Dereceler tümörlerin salt mikroskopik görünümüne göre belirlenmektedirler. Aşağıdaki çizelgede görüldüğü gibi bir tümörün rakamsal derecelendirmesi, kullanılan derecelendirme sistemine bağlı olarak farklılık gösterebilir. Böylelikle bir derecelendirme yapılırken, referans alınan derecelendirme sisteminin belirlenmesi önem kazanır. St. Anne/Mayo derecelendirmesi hayatta kalmayla, daha önce yaygın kullanımda olan Kernohan derecelendirmesine nazaran daha iyi korelasyon gösterdiğini ispat etmiştir. Yalnızca astroitik soylu invaziv tümörler için başvurulabilirliği vardır; diğer hallerde WHO derecelendirme sistemine benzerdir.¹²

Astrocytic Tümör Derecelendirmeleri¹³

WHO isimlendirmesi	WHO derecelendirmesi	Kernohan derecelendirmesi	St. Anne/Mayo derecelendirmesi	St. Anne/Mayo kriterleri
pilocytic astrositom	I	I	hariç tutulmuş	-

¹² ibid

¹³ WHO ve Kernohan sistemleri kriter tabanlı değildir. Bu yüzden belirli bir tümör her üç sistemde de aynı isimlendirmeyi almayabilir.

astrozitom	II	I,II	1 2	oluşan kriter yok bir kriter: genellikle çekirdek atipisi
anaplastik astrozitom	III	II,III	3	iki kriter:genellikle çekirdek atipisi ve mitosis
glioblastoma	IV	III,IV	4	üç veya dört kriter:genellikle ve/veya nekrosis

Genel hatlarıyla günümüze kadar yapılan sınıflandırma çalışmaları yukarıda özetlendiği gibidir. Bu sınıflandırmalar prognoz ve survey için oldukça önemlidir. Fakat çoğu zaman yalnızca patoloji tabanlı oldukları için bu sınıflandırmalar tam olarak yeterli olmamaktadır. Yukarıdaki satırlarda görüldüğü gibi yapılan her çalışma, bugün dahi muğlak olan beyin tümörleri sınıflandırmasını adım adım netleştirmiştir. Bu sınıflandırmayı mükemmelleştirecek çalışmalar sürmektedir. Bu konuda eser element düzeylerinin tespit edilmesinin de faydalı olup olmayacağını araştıracağız. Bunun için öncelikle söz konusu beyin tümörlerini özetlemeye çalışacağız.

ASTROSİTOMALAR

Tüm glial tümörlerin %55-80'i astrozit hücresi kökenlidir ve 'astrozitom' olarak adlandırılırlar. Glial tümörlerin görülme sıklığı hayatın özellikle ilk 10 yılında yüksek olup, adölesan dönemde bu sıklık giderek azalır ve 40'lı 60'lı yaşlarda tekrar artar. Astrozitomları anaplastinin giderek artan sırasına göre şöyle sınıflandırırız;¹⁴

1. Piloitik astrozitom (Evre 1)
2. Diffüz astrozitoma (Evre 2)
3. Anaplastik astrozitoma (Evre 3)
4. Glioblastoma (Evre 4)

Piloitik astrozitoma (WHO Grade I) : Düşük gradeli glial tümörlerin tipik olarak çocuk ve genç erişkinleri etkileyen, sık bir varyantıdır. Tüm intrakranial glial tümörlerin %4-5'ini oluşturur. Piloitik astrozitomalar serebellum, 3. ventrikül gibi orta hat yapılarını tercih

¹⁴ Benli Kemal (editör), Temel Nöroşirurji, Hacettepe Üni.Yayınları, 2004, s.107

ederler^{15 16}. Klinik semptom ve bulgular diğer glial tümörlerdeki gibidir, özellik göstermez. Hem solid hem kistik şekli iyi sınırlanmış tümörlerdir. Genç erişkinlerde görülen juvenil pilositik astrositom karakteristik olarak üçüncü ventrikül tabanında veya duvarında oluşur. Büyüyerek suprasellar mesafeye uzanabilir ve optik sinir basısına neden olabilir^{17 18 19 20}. Pilositik astrositoma özgü olan bir histolojik bulgu, dejeneratif değişikliklere sekonder ortaya çıktığı kabul edilen intrasitoplazmik eozinofilik cisimciklerdir. Bu cisimcikler 'Rozenhal fibrilleri' olarak adlandırılırlar^{21 22 23 24}. Görüntüleme çalışmalarında bilgisayarlı tomografide (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme tetkiklerinde iyi sınırlı, belirgin ödem etkisi olmayan, heterojen kontrast tutan lezyonlar olarak izlenirler. Pilositik astrositomlarda malign dejenerasyon çok nadirdir. Radikal cerrahi sonrası hastaların %100'e yakınında 10 yıl, %80'inde ise 20 yıl yaşam süresi olduğu bildirilmektedir.²⁵

Astrositoma (WHO Grade II): Özellikle nöbet, baş ağrısı ve ilerleyici tarzda nörolojik bulgularla presente olan bu grup tüm astrositomaların %10-15'ini oluşturur. Karakteristik tutulum yerleri frontal bölge ve subkortikal ak maddedir. Dean ve arkadaşları düşük evreli astrositomaları düzgün sınırlı, hemorajik olmayan, minimal kitle etkisi yaratan lezyonlar olarak tariflemişlerdir²⁶. Özellikle 30-50'li yaşlarda görülen bu grup tümörler, görüntüleme yöntemleriyle diffüz, sınırları belirsiz, çoğunlukla kontrast tutmayan lezyonlar

¹⁵ Garcia D.M., Fulling K.H., Junenile pilocytic astrocytoma of the cerebrum in adults; a distinctive neoplasm with favorable prognosis, J Neurosurg 63:382-386, 1985

¹⁶ Katsetos C.D., Krishna L., Lobar pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres: I. Diagnosis and Neurology. Clin Neuropath, 13(6):295-305, 1994

¹⁷ Fulham M.J., Melisi JW., Nishimiya J., et. Al., Neuroimaging of Juvenile Pilocytic Astrocytomas; an enigma, Radiology, 189:221-225, 1993

¹⁸ Forsyth P.A., Shaw E.G., Scheithauer B.W., et. Al., Supratentorial Pilocytic Astrocytomas; a clinicopathologic, prognostic. And flow cytometry study of 51 patients, Cancer, 72:1335-1342, 1993

¹⁹ Op.cit. Garcia ve diğerleri

²⁰ Op.cit Katsetos ve diğerleri

²¹ Op.cit.Garcia ve diğerleri5

²² Hilal SK., Chang CH., Sensitivity and Specifity of CT in Supratentorial Tumors, J. Comput. Asist. Tomog. 2:511, 1978

²³ Op.cit. Katsetos ve diğerleri

²⁴ Kleihues P, Burger P.C., Scheithauer B.W., The new WHO Classification of Brain Tumors, Brain Pathology 3:255-268, 1993

²⁵ Op.cit. Benli, s.109

²⁶ Dean B.L., Drayer BP, Bird R.C., et.al., Gliomas; a classification with MR imaging, Radiology 174: 411-415, 1990

olarak BT'de izo-hipointens, MR'da ise T1 sekansta hipo, T2 sekansta hiperintens ve infiltratif görülürler. Bu grup astrositomalarda hastaların %50'sinde P53 geninde mutasyon tespit edilmiş olduğu için bu gendeki baskılanmanın tümörün gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir²⁷. Tedavisinde, tümör klinik bulgu veriyorsa ilk seçenek cerrahidir. Cerrahinin sınırları ile yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Cerrahi sonrası radyoterapinin de tedavide yeri vardır²⁸.

Anaplastik astrositoma (AA) ve Glioblastoma multiforme (GBM): Anaplastik astrositomalar için ortalama yaş 46'dır²⁹. İnfiltratif oluşları ve histolojik özelliklerinden dolayı malign kabul edilirler. Anaplastik astrositomalar diğer astrositomalara göre daha hızlı büyüme eğilimindedirler, kafa içi basınç artışına (KİBAS) ve nörolojik defisitlere sebep olurlar. Görüntüleme çalışmalarında genellikle kontrast tutarlar. En çok olarak serebral hemisferlerde öncelikle frontal (%40), sonra temporal (%25) ve parietal (%25) olmak üzere aynen düşük dereceli gliomlara benzer yüzdeler ile yerleşim gösterirler. Talamus, mezensefalon ya da pons yerleşimi (%10) daha enderdir³⁰. Hastaların yaklaşık yarısında ilk semptom nöbetlerdir, daha sonra KİBAS, bilinç bozuklukları ve nörolojik defisitler görülebilir. Tedavisinde cerrahi girişim ve postoperatif radyoterapi uygulanır. Yeterli süre izlenen olgularda daha yüksek dereceye progrese oldukları görülebilir. Uygun tedavi ile yaşam süresi iki yıl için %40-50, 5 yıl içinse yaklaşık %18 olarak bulunmuştur.

Glioblastoma multiforme erişkin yaş grubunun en sık görülen ve en malign olan beyin tümörüdür. En sık 50-60 'lı yaşlarda görülür. En sık tuttuğu lokalizasyon frontal, en az tuttuğu lokalizasyon ise oksipital lob'dur. Korpus kallozum aracılığıyla kolaylıkla karşı hemisfere geçer (Kelebek tipi gliom). En sık KİBAS bulguları görülür. Daha sonra bilinç bozuklukları, motor defisitler ve nöbetler izlenebilir. Görüntüleme yöntemleriyle genellikle santralinde nekrotik alan, geniş çevresel ödem ve infiltrasyon odakları saptanır. Küratif

²⁷ Op.cit Benli, s.110

²⁸ İbid. s.111

²⁹ Burger PC, Vogel S, Gren SB et al.: Glioblastoma multiforme and anaplastik astrocytoma : Pathologic criteria and prognostic implications. Cancer 1985; 56: 1106- 11

³⁰ Op.cit. Aksoy, s.655

tedavisi yoktur, her tür tedavi ile ortalama yaşam süresi yaklaşık bir yıldır. Hastaların % 10'luk bir kısmının 2 yıllık yaşam süresine ulaşabildiği bilinmektedir.

Anaplastik astrositoma ve glioblastoma multiforme, hemisferlerde genellikle geniş dağılım alanları göstererek beynin birden çok sayıda fonksiyonel bölgesini etkilerler. Bu durum cerrahiye zorlaştıran ana nedenlerdendir. Ayrıca beyin sapı glial tümörlerinin de yaklaşık yarısı malign özellikleri taşırlar. GBM'lerin %10 kadarı metastatik tümörleri taklit ederek beyaz-gri madde sınırını tutarlar^{31 32 33}.

Glioblastoma multiforme tedavisinde son yıllarda gen tedavisi, antiangiogenez tedavi, lokal polimer ilaç uygulaması gibi başka bazı deneysel ve klinik çalışmalar yürütülmüş, çok ümit verici olmasa da az sayıdaki bazı serilerde tüm hastaların bir yıllık, %30 kadarının da 2 yıllık yaşam süresine ulaşabildiği bildirilmiştir³⁴

MENİNGİOMALAR

Neoplastik araknoidal “cap” hücrelerinden köken alan meningioma'lar, erişkin yaş grubundaki primer intrakranial tümörlerin %12-20'sini oluştururlar. Araknoidal “cap” hücreleri araknoid granülasyonların tepesinde bulunur ve venöz sinüs duvarını döşeyen endotel ile direkt temas ederek, vasküler sistemi subaraknoid mesafe ile ilişkilendirirler.

Tablo:Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre meninks tümörleri sınıflandırılması³⁵.

A) Meningotelyal tümörler

B) Mezenkimal nonmeningotelyal tümörler

³¹ Burger P.C., Vogel F., Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma; Pathologic criteria and prognostic implications, Cancer 56:1106-1111, 1984

³² Burger P.C., Gren S.B., Patient age, histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme, Cancer 5:1617-1625, 1987

³³ Davis L, Martin J, Goldstain S.L., et al; a study of 211 patients with verified glioblastoma multiforme, J Neurosurg 6:33-44

³⁴ Aksoy Kaya (Editör), Temel Nöroşirurji Türk Nöroşirurji derneği Yayınları, Ankara, 2005, cilt 1, s.657

³⁵ Op.cit Benli, s. 105

a. Meningioma

1. Meningotelyal
2. Fibröz (fibroblastik)
3. Miks (transizyonel)
4. Psammomatöz

5. Anjiomatöz

6. Mikrokistik
7. Sekretuar
9. Berrak hücreli
10. Lenfoplazmositik
11. Kordoid
12. Metastatik

b. Atipik meningioma

c. Anaplastik (malign) meningioma

a. Benign neoplazmlar

1. Lipom
2. Fibröz histiositom
3. Osteokartilajinöz tümörler
4. Diğer

b. Malign neoplazmlar

1. Hemangioperisitom
2. Kondrosarkom
3. Malign fibröz histiositom
4. Rabdomiyosarkom
5. Meningeal sarkomatozis
6. Diğer

c. Primer melanositik lezyonlar

1. Melanositom
2. Malign melanom
3. diffüz melanozis

d. Hemanjioblastom

Meningioma'lar kadınlarda biraz daha sık görülüp genellikle 50-60'lı yaşlarda klinik bulgu verirler³⁶. Kadınlarda daha sık görülmesi, hamilelikte büyüme hızının artması ve meme kanseri ile birlikteliğine dair yayınlar meningiomaların seks hormonları ile ilişkisini kuvvetle düşündürür^{37 38}. Meningiomalarda önceleri radyoizotop yöntemi ile östrojen ve progesteron reseptörleri aranmış ve son yıllarda steroid hormon reseptörlerine karşı

³⁶ İbid. 117

³⁷ Miller R.E., Breast cancer and meningioma, J. Surg. Oncol. 31, 182-183, 1986

³⁸ Schoenberg B.S., Christie B.W., Whisnau J.P., Nervous System Neoplasms and Primary Malignancies of Other Sites; the unique association between meningiomas and breast cancer, Neurology 25, 705-712, 1975

geliştirilen monoklonal antikorlar ile meningioma olgularında gösterilmiştir^{39 40 41}.

Meningioma etyolojisinde travma, viral sebepler, bazı malignensilerin predispozisyonu ve radyasyon yer alır. Olguların 1/3'ünde geçmişte yaşanmış ciddi bir travma dikkat çekici olmakla beraber, travmanın kesin rolü saptanmamıştır. Bilinen en önemli etyolojik faktör radyasyondur. Kranial radyoterapi alan kişilerde meningioma görülme oranının, normal kişilere göre dört kat fazla olduğu gözlenmiştir⁴².

Meningiomalarda görülen semptomlar görülme sıklığına göre şöyledir: Başağrısı (% 84,8), bulantı-kusma (%42,15), nöbet geçirme (%27,61), motor defisit (%18,60), görme bozuklukları (%16,86), asemptomatik (%10)⁴³.

Meningiomaların sınıflandırılmaları

Meningiomalar genellikle buldukları lokalizasyona göre adlandırılarak sınıflandırılırlar. Aşağıda Yaşargil'in sınıflandırması sunulacaktır⁴⁴.

A. Bazal meningiomalar

1. Median	2. Paramedian	3.Lateral
Olfaktör oluk	Orbital tavan	Dış sfenoid kanat
Tüberkülüm sella	İç sfenoid kanat	Sfenoorbital
Dorsum sella	İntrakavernöz	Sfenotemporal
Klivus	Kavum mekkel	Sfenofrontal
Foramen magnum	Serebellopontin	Sfenosilvian

³⁹ Blaauw G., Blankenstein M.A., Lamberts S.W.J., Sex Steroid Receptors in Human Meningiomas, Acta Neurochr (Wien) 79:42-47, 1986

⁴⁰ Blankenstein M.A., Blaauw G., Lamberts S.W.J., Progestin and Estrogen Receptors in Human Meningioma, Clin Neuropharmacol, 7:363-367, 1984

⁴¹ Blankenstein M.A., Berns P.M.J.J., Blaauw G., Search for Estrogen Receptors in Human Meningioma Tissue Sections with a Monoclonal Antibody Against the Human Estrogen Receptor, Cancer Res., 46:4268-4270, 1986

⁴² Op.cit. Benli, s. 117

⁴³ Altınörs N., Gürses L., Arda N., Türker A., Şenveli A., Dönmez T., Şanlı M., Bavbek M., Caner H., Intracranial Meningiomas; analysis of 344 surgically threated cases, Neurosurg Rev

⁴⁴ Yaşargil M.G., Microneurosurgery of CNS Tumors, Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag, 134-185, 1966

B. Fissural meningiomalar

1. Falsin
2. Tentorial
3. Falkotentorial
4. Silvan

C. Dorsal meningiomalar

1. Supratentorial

a. Parasagittal	b. Paramedian
Frontal	Frontal
Santral	Santral
Parietal	Parietal
Oksipital	Oksipital
	Temporal

2. İnftratentorial

- Median
- Paramedian
- Lateral

D. İntraventriküler meningiomalar

- Lateral ventriküller
- 3. ventrikül
- 4. ventrikül

E. Orbital meningiomalar

- Foraminal
- Kanaliküler
- İnfraorbital

F. Kalvarial meningiomalar

Olfaktör meningiomalar: Kribriform plate ve krista gali çevresindeki araknoid cap

hücrelerinden gelişirler. Hemisferik yönde büyüyerek olfaktor sinir basısına sebep olabilirler, veya epidural planda gelişerek etmoid ve sfenoid sinüslere invaze olabilirler. Baş ağrısı, Kişilik değişiklikleri, hafıza bozuklukları, görme ve koku alma kayıpları, epileptik nöbet sık görülebilen bulgulardır^{45 46 47}.

Tüberkülüm sella meningiomaları: Bunlar tuberkulum sella, planum sfenoidale veya diafragma sella kaynaklı olabilirler. Optik sinir basısına bağlı optik atrofi nedeni ile oluşan tek veya çift taraflı görme kaybı ve görme alan defektleri sık rastlanan bulgulardır. Meningiomun sellanın arkasına doğru büyümesi durumunda pitüiter bozukluklar ve bazen de okulomotor sinir lezyonu ortaya çıkabilir⁴⁸.

Sfenoid kanat meningiomaları: Bu lokalizasyondaki meningiomaları Cushing ve Eisenhard iç veya klinoidal, orta veya alar, dış veya pterional olarak ayırmışlardır⁴⁹. Klinoidal meningiomalar anterior klinoid çıkıntı ve küçük sfenoid kanat civarından köken alır, büyürlerken optik siniri ve internal karotid arterle dallarını basıya uğratırlar. Optik atrofi sık görülür. Bazı olgularda bir tarafta optik atrofi, karşı tarafta ise papil ödemi görülür (Foster Keneddy Sendromu)^{50 51}. Tümörün büyüklük ve yayılım özelliğine göre mental değişiklikler, hemiparezi, anosmi, epileptik ataklar ortaya çıkabilir.

Kavernöz sinüs meningiomaları: Bu meningiomalar sinüs içinden başlayıp dışarı yayılabilecekleri gibi, kavernöz sinüsü dışarıdan gelip invaze etmiş de olabilirler⁵². Klinik bulgular 3, 4, 5. kranial sinirin 1. ve 2. dalları ile 6. kranial sinirin etkilenmesine bağlıdır.

Foramen magnum meningiomaları: Tek taraflı boyun ağrısı, Lhermitte fenomeni, XI. Kranial sinir tutuluşuna bağlı soğuk dizestezi, ilerleyici motor ve duyuşsal kayıplar, el intrensek kaslarında atrofi görülebilen en sık semptomlardır. Daha az sıklıkla alt kranial

⁴⁵ Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas: Their classification, Regional Behaviour, Life History, and surgical end results. Springfield, 11. Charles C. Thomas, 1938

⁴⁶ Ojemann RG. Olfactory groove meningiomas. Al Mefty (ed) Meningiomas. New York: raven pres, 383-393; 1991

⁴⁷ Solero CL, Giomini S, Morello G, Suprasellar and olfactory meningioma; report on a series of 153 personal cases. Acta Neurochir (Wien) 67: 181- 194, 1983

⁴⁸ Gökalp Hamit Z., Erongun Uğur, Nöroşirurji ders kitabı Mars Matbaası, Ankara, 1988, s. 99

⁴⁹ Op.cit. Cushing ve diğerleri

⁵⁰ İbid

⁵¹ Uihlein A, Weyand RD. Meningiomas of anterior clinoid process as a cause of unilateral loss of vision: surgical consideration. Arch ophtalmol 49:261-270, 1953

⁵² Op.cit Benli, s. 123

sinir felçleri, Horner sendromu, sfinkter tonus bozuklukları, solunum güçlükleri ve nistagmus da görülebilir^{53 54}.

Serebellopontin köşe meningiomaları: Genellikle BOS sirkülasyonunu bozarak obstrüktif hidrosefaliye sebep olur, kafa içi basınç artışı semptomlarıyla ve kranial sinir lezyonlarıyla bulgu verirler⁵⁵. Ayrıca alttaki petrozal kemiği de erode edebilirler⁵⁶.

Petroklival meningiomalar: Petroklival meningiomalar posterior fossa meningiomalarının %10'unu oluştururlar ve genellikle klivusun üst kısmında görülürler. Oksipital baş ağrısı, yürüme bozuklukları, işitme kayıpları, vertigo, paraliziler ve disfaji, ayrıca papil stazı, alt kranial sinir tutulumları, piramidal traktus ve serebellar bulgular da siktir⁵⁷.

Falks meningiomaları: Falksın herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilirler. Çıkış bölgesine göre anterior, middle ve posterior olarak adlandırılırlar. Falksın krista gali ve koroner sütür arasındaki kısımdan köken alan anterior falks meningiomaları büyük boyutlara ulaşana kadar bulgu vermezler. Sık rastlanan bulgular baş ağrısı, görme kaybı, kişilik değişimleri, ilerleyici demansiyel tablo ve apati sık görülebilen bulgulardır. Middle falks meningiomaları ise koroner ve lambdoid sütür arasındaki alandan köken alır ve tipik belirtisi fokal motor veya jacksonien tipinde nöbetlerdir. Lambdoid sütür ile torkuler herofili arasından çıkan meningiomalara posterior falks meningiomaları denir ve özellikle baş ağrısı şikayeti ile klinik verir. Tümörün ve tutulmuş olan falks kısmının cerrahi olarak çıkarılması gereklidir⁵⁸.

Parasagittal meningiomalar: Bunlar superior sagittal sinüsle ilişkilidirler ve konveksite

⁵³ Dodge HW, Love JG, Gottlieb CM. Benign tumors at the foramen magnum. Surgical consideration. J Neurosurg 13:603-617, 1996

⁵⁴ Ysuoka S, Okazaki H, Daube JR. Foramen magnum tumors: analysis of 57 cases of benign extramedullary tumors. J Neurosurg 49:828-838 1978

⁵⁵ Op.cit Gökalp, s. 99

⁵⁶ Yaşargil MG,.: Microneurosurgery of CNS tumors. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1996,134-185

⁵⁷ Op.cit. Gökalp, s. 100

⁵⁸ Op.cit. Aksoy, s. 740

durası ile falks arasındaki lokalizasyonda bulunurlar. Sinüs lümeni sıklıkla invazedir. Yerleşimlerinin süperior sagittal sinüsün 1/3 ön, 1/3 orta ve 1/3 arkasında oluşuna göre kendi içinde üç gruba ayrılırlar. Ön kısımda yerleşenler genellikle kafa içi basınç artışı bulguları ile beraber bilinç değişiklikleri, kişilik bozulmaları, nöbet, ataksi ve idrar inkontinansı ile bulgu verirlerken, orta kısımda yerleşenler karşı taraf alt ekstremiteden başlayan jacksonien nöbetler ve ilerleyici karakterde hemiparezi ile ortaya çıkarlar. 1/3 Arka kısımda lokalize olanlarda ise kafa içi basınç artışı belirtileri daha sık, epileptik nöbetler ise nispeten daha az görülür⁵⁹.

Konveksite meningiomaları: Kafa kaidesi durası ile ilişkisiz, venöz sinüsleri invaze etmemiş meningiomalardır ve tüm meningiomaların %15'ini oluştururlar⁶⁰. Baş ağrısı, mental bozukluklar ve nöbetle klinik verirler. Cerrahileri diğer yerleşimlere göre daha rahattır.

Tentorial meningiomalar: Büyük çoğunluğu infratentorial büyüye de supratentorial yönde de büyüyebilirler⁶¹. Tentoriumun altına doğru büyüyenlerde baş ağrısı ve ataksi karakteristiktir.

İntraventriküler meningiomalar: Tüm meningiomalar içinde %5'den daha az görülürler. Koroid pleksus veya tela koroidea'dan köken alırlar. İntraventriküler meningiomaların %80'lik kısmı lateral ventrikül orjinlidir ve sıklıkla lateral ventrikülün trigon bölgesindedirler. Trigon bölgesindekilerde baş ağrısı, kusma, konuşma bozuklukları, homonim hemianopsi ve sensorimotor hemipareziler görülürken, 3.ventrikül meningiomalarında öncelikle papil ödemi, kusma, hipotalamik bozukluklar ön plana çıkar. 4. Ventrikül meningiomalarındaysa BOS akımının obstrüksiyonuna bağlı hidrosefalik bulgular ortaya çıkar. İntraventriküler meningiomalar çoğunlukla fibroblastik tiptedirler⁶².

Orbital meningiomalar: Optik sinir kılıfından kaynaklananlar primer optik meningiomalar olarak, orbita civarındaki dural yapılardan çıkıp orbita içine doğru

⁵⁹ Op.cit. Gökalp, s.98

⁶⁰ Op.cit. Aksoy, s. 740

⁶¹ Op.cit. Aksoy, s. 741

⁶² İbid.

büyüyenler ise sekonder orbital meningioma olarak adlandırılmışlardır. Tüm orbital tümörlerin %9'unu oluştururlar⁶³. Sıklıkla çocukluk çağlarında görülürler ve en belirgin semptom görme kaybıdır. Ayrıca propitozis, optik diskte değişiklikler ve ağrı da görülebilir⁶⁴.

Kalvarial meningiomalar: Kalvaryum kökenli nadir tümörlerdir. İntradural kısımları yoktur. Özellikle çocukluk çağında ve yaşlılarda görülürler⁶⁵.

Meningiomalarda Tanı Yöntemleri

Meningiomaların tanısında sırasıyla şu görüntüleme çalışmaları yapılır:

Direkt kafa grafisi: En sık görülen direkt grafi bulgusu hiperostozdur. Bu bulgu kemiğin atake olması sonucu olabileceği gibi, invazyon olmadan kemiğin karşı reaksiyonu sonucu da ortaya çıkabilir. Görülebilecek diğer bulgular ise kalvaryumdaki vasküler gölgelerde artış ve tümör kalsifiye olmuşsa bu kalsifikasyonun görüntüsüdür⁶⁶.

Angiografi: Meningiomalarda eskiye göre daha az kullanılan ama önemini hala muhafaza eden bir görüntüleme tetkiğidir. Cerrahi yaklaşımı planlamada, cerrahi öncesinde embolizasyon kararında ve dural sinüslerin büyüklük ve ilişkilerini anlamakta önemi tartışılmazdır.

Bilgisayarlı tomografi: Kontrastsız kesitlerde keskin sınırlı, düzgün, ekstraaksiyel bir lezyon görünümünde olup, izo veya hiperdens görünümündedir. Tümörün merkezinde veya periferinde küçük, hipodens intratümöral kistler izlenebilir. BT görüntülemesinde sıklıkla geniş yapılı dural kaide izlenir. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi çalışmalarında meningiomalar çoğunlukla yoğun kontrast tutarlar ve büyük kısmında dural bağlantı izlenebilir⁶⁷.

Magnetik rezonans : Günümüzde meningiomaların tanısında kullanılan en gelişmiş

⁶³ Henderson JW: Orbital tumors, 2nd ed. New York: BC Decker, 1980; 472-496

⁶⁴ Op.cit. Aksoy, s.741

⁶⁵ Op.cit. Yaşargil, 1966

⁶⁶ Op.cit. Aksoy, s. 742

⁶⁷ İbid.

yöntemdir. T1 ağırlıklı nonkontrast görüntülerde meningiomaların %60-90'ı izointens görüntülenirken, %10-30'u hipointens olarak izlenirler. T2 ağırlıklı çalışmalarda ise %30-40 olguda artmış signal intensitesi, %50 olgudaysa izointens görünüm saptanır. T2 ağırlıklı görüntülemelerde ayrıca %80-90 oranında heterojen görünüm saptanır. Bu heterojen görünüm tümörün vaskülaritesinden, bulundurduğu kistik yapılardan ve kalsifiye oluşundan kaynaklanır. Bazen de bilinmeyen faktörlere bağlanır. Meningioma'lar verilen kontrast maddeyi büyük oranda ve homojen olarak tutarlar. Meningiomalar için karakteristik olan, fakat spesifik olmayan dural kuyruk görüntüsü magnetik rezonans ile saptanır. Bu görünüm kalınlaşmış, kontrast maddeyi tutmuş ve meningiomanın sınırlarından daha ileriye uzanmış olan duranın görüntüsüdür. Ayrıca magnetik rezonans venografi, dural sinüsler ve geniş kortikal venler hakkında çok kıymetli bilgiler verir. Meningiomalı olgularda sıklıkla peritümöral ödem izlenir. Bu ödemde tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, vaskülarizasyonu, tümör hücrelerinin sekretuar oluşu, venöz dönüşün bası altında kalması gibi pek çok etkenin rol oynadığı bilinmektedir. Ödem magnetik rezonansta T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 kesitlerdeyse hiperintens olarak görülür^{68 69 70 71}.

⁶⁸ Altınörs N, Baubeck M. Temel Nöroşirurji II, Ankara 1998: 213-236

⁶⁹ Lawrens E, Dixon M. Meningiomas Imaging. Neurosurgery. Volume I ikinci baskı McGraw-Hill. 1996:855-872

⁷⁰ DeMonte F, Al-Mefty O. Tumors of Skull, Meninges, and Cranial Nerves. Principles of Neurosurgery. İkinci baskı. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1999.445-468

⁷¹ Çallı C, Sezer H, Demirtaş E, Oktar N, Yüntem N. Meningiomalarda MRG bulgularının histolojik alt türler ile ilişkisinin araştırılması. Ege Tıp Dergisi 40:121-125, 2001

Meningiomalarda Tedavi

Meningiomaların tedavisi esasen cerrahi olarak çıkarılmalarından ibarettir. Tümör rekürrensini belirleyen en önemli faktör ise yapılan cerrahinin boyutlarıdır. Cerrahi rezeksiyon boyutları ise Simpson tarafından yapılan sınıflama ile belirlenmiştir⁷².

Meningioma Cerrahisinde Simpson Sınıflaması:

GRADE

1. Tümörün, dural bağlantının ve atake kemiğin mikroskopik total rezeksiyonu
2. Tümörün total rezeksiyonu, dural bağlantının koagülasyonu
3. Tümörün total rezeksiyonu
4. Tümörün kısmi rezeksiyonu
5. Basit dekompresyon (Biopsi alınması)

Benign meningiomalarda rekürrens oranı 20 yılda %19, atipik ve malign meningiomalarda ise 5 yılda %38 ve %78 olarak bildirilmiştir⁷³. Rekürrenste tümörün lokalizasyonu, hacmi, histolojik yapısı, nöral ve vasküler yapılarla olan ilişkisi, daha önce de rekürrens göstermiş olması ve radyoterapi uygulanmış olması suçlanmıştır⁷⁴.

Meningioma olgularında radyoterapinin yeri tartışmalıdır. Wara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada subtotal rezeksiyon uygulanan hastalarda rekürrensi karşılaştırmış, radyoterapi alanlarda rekürrensin %29, almayanlarda ise %74 olduğunu bulmuşlardır. Malign meningioma olgularında Chan ve arkadaşları radyoterapi alan ve almayan olguları karşılaştırmış ve ortalama sağ kalım süresini radyoterapi alanlarda 5 yıl, almayanlarda ise 7 ay civarında olduğunu bildirmişlerdir⁷⁵. Radyoterapi endikasyonları genel olarak, opere

⁷² Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 20:22-39,1957

⁷³ Jaaskelainen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. Surgical; 25:461-469, 1986

⁷⁴ DeMonte F. Surgical treatment of anterior basal meningiomas. Oncology 9:83-101, 1995

⁷⁵ Chan RC, Thompson GB. Morbidity mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. J Neurosurg 60:52-60 1984

edilemeyen tümörler, malignite gösterenler, rekürrens gösterenler, rezidü tümörler ve vaskülaritesi çok olan tümörler'dir^{76 77 78}.

Meningioma olgularında gamma knife veya linear akseleratörler de kullanılmıştır. Steiner gama knife kullandığı olgularda tümör kontrol oranını %88 oranında vermektedir⁷⁹. Gama knife tedavisi için aday olabilecek olgular, operasyon sonrası nüks eden veya rezidü kalanlar ile genel sağlık durumu cerrahi kaldıramayacak olanlar, kafa kaidesinde yerleşip sinüs komşuluğu bulunan veya operasyon sonrası sorun çıkabileceği düşünülen hastalardır⁸⁰.

Meningioma tedavisinde kemoterapötik olarak tamoksifen ve mifepriston bazı gruplarca denenmektedir^{81 82}.

ESER ELEMENTLER

Yüzyıl önce bilim adamlarının eser elementlerin bir kısım özel bileşiklerdeki biyolojik anlamlılıklarıyla ilgilenmesiyle hayvanlardaki eser element çalışmaları başlamış oldu. Bu çalışmalar arasında deniz sincabının kanında oluşan V içeriği⁸³, molluskanın kanındaki Zn içerikli pigmentteki sikotipin⁸⁴ salyangozların kanında bulunan diğer bir Cu bileşiği hemosiyanin⁸⁵, ve bazı kuşların tüylerinde oluşan Cu içerikli porfirin bileşiğindeki turasin⁸⁶ gösterilebilir. Eser elementler uzun yıllar bilimsel merak konusu olmuş ve bu maddeler için

⁷⁶ İbid.

⁷⁷ Solon MJ, Kremer S. The role of radiation therapy in the management of intracranial meningiomas. *Int J Oncology Biol Phys* 11:675-677, 1985

⁷⁸ Fuki M, Kitimura K, Ohgami S, Takaki T, Kinoshita K, Watanabe K, Mihara K. Radiosensitivity of meningioma analysis of five cases of highly vascular meningioma treated by preoperative irradiation. *Acta Neurochir (Wien)* 36:47-60 1977

⁷⁹ Steiner L, Lindquist C, Steiner M. Meningiomas and gamma knife radiosurgery. Al-Mefty O, ed. *Meningiomas*. New York: Raven Pres, 1991: 263-272

⁸⁰ Kılıç T, Peker S, Pamir N. Gamma knife Işın Cerrahisi: Tekniği, Endikasyonları, Sonuçları, Sınırları. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 2000; 10:119-136

⁸¹ Goodwin JW, Crowley J, Stafford B, Jaeckle KA, Thownsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas; a southwest Oncology Group Study. *J Neurooncol* 15:75-77, 1993

⁸² Lamberts SWJ, Tanghe HLJ, Avezaat CJJ, et.al. Mitepristone (RU486) treatment of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:486-490 1992

⁸³ M. Henze, *Z. Physiol. Chem.* 72, 494 (1911).

⁸⁴ L.B Mendel and H.C. Bradley, *Am. J. Physiol.* 14, 313 (1905); 17, 167 (1906).

⁸⁵ E. Harless, *Arch. Anat.u.Physiol.* p. 148 (1847).

⁸⁶ A.W.Church, *Phil. Trans. Roy. Soc. London* 159, 627 (1869).

genelleştirilmiş bir fonksiyonun çok az bir kısmı bu konu ile ilgili çalışmalardan meydana çıkmıştır.

Daha sonra eser elementlerin tarihindeki bir “dağılım” fazı, biyolojik materyallerin detaylı mineral kompozisyonu ile ilgili ciddi çalışmalar ile başlamıştır^{87 88 89}. Amaca uygun ve faydalı bir alet olarak emisyon spektrofisi ortaya çıkmıştır. Düşük yoğunluklardaki takriben 30 elementin tek tek kantitatif değerlendirmesini mümkün kılan bu alet, canlı dokularında, normal ve patolojik durumlarda dağılım örneklerinin ortaya konmasını da sağlar.

1950’li yıllarda yüksek enerji hızlandırıcılarının ve nükleer reaktörlerin gelişmesiyle daha büyük hassasiyet oranı elde edilebilen araştırmalar, konuya yeni bir ivme getirmiştir. Canlı hücrelere potansiyel birer tehdit oluştursalar da tüm elementler radyoaktif hale dönüştürülebilmştir. Radyonüklidlerin emniyetli olabilecek azami seviyelerinin kullanılması ve topraktan başlayıp insanda biten beslenme zincirindeki hareketlerinin incelenmesi, insan vücudundaki stabil elementlerin dağılımı ile alakalı bilgiyi elde etmek için elzem olmuştur. İnsan dokularındaki yaygın spektrografik araştırmalar, dünyanın farklı kesimlerinde büyük çapta benzer bulgular elde edilerek başarılmış ve gereken sorulara cevap verilmiştir^{90 91 92 93 94}. Hayvan yemleri dokuları ve sıvılarındaki benzer araştırmalar Almanya’da Kirchgessner ve arkadaşları tarafından belirgin bir şekilde başarılmıştır⁹⁵.

Popülerlik kazanan bu çalışmalar; 1) Yaş bölge ve hastalık gibi faktörlerin anlamlılıklarının aydınlatılmasında bu konsantrasyonların etkilerinin belirlenmesi; 2) Canlı dokularındaki eser element konsantrasyonlarının tespit edilmesi; 3) Biyolojik potansiyeli

⁸⁷ P. Dutoit and C. Zbinden, Compt. rend. acad.sci.188,1628 (1929)

⁸⁸ R.A. Kehoe, J. Cholak, and R.W Story, J. Nutrition 19, 579 (1940).

⁸⁹ N. C. Wright and J. Papish, Science 39, 78 (1929).

⁹⁰ Sandstead, H. H. , Zinc nutrition in the United States. Am. J. Clin. Nutr. 26, 1251 (1973).

⁹¹ H. J. Koch, Jr. , E. R. Smith, N. F. Shimp, and J. Gnnor, Cancer 9, 499 (1956).

⁹² S. R. Stich, Biochem. J. 67, 97 (1957).

⁹³ I. H. Tipton, in”Metal-Binding in Medicine” (M. J. Seven and L. A. Johnson, eds.), p. 400. Lippinott, Philadelphia, Pennsylvania, 1960.

⁹⁴ I. H. Tipton and M. J. Cook, private communication, 1961.

⁹⁵ M. Kirchgessner, Z. Tierphysiol. , Tierernühr. Futtermittelk. 14, 217, 270,278 (1959); M. Kirchgessner, G. Mertz, and W. Oelschlager, Arch. Tierernühr. 10, 414 (1960).

anlaşıl原因 bazı elementlerin, olası fizyolojik anlamlılığı ile alakalı araştırmaların özendirilmesi; 4) Yalnızca çevre kontaminantları olabilen elverişli elementlerle bu tip potansiyeli olan uygun eser elementlerin birbirinden ayrılabilmesi için önemiyet taşımaktadırlar.

Bu çalışmalar arasında karşımıza çıkan iki değişik yaklaşım en kayda değer ilerlemeleri ortaya koymuş olmaları bakımından önemlidirler. Bunlar;

1) Eser elementlerce düşük veya yüksek dozda, özel olarak bir araya getirilmiş diyetlerin, hayvanlar üzerindeki etkilerinin temel çalışmaları⁹⁶,

2) Bir veya daha fazla eser elementin eksikliği veya fazlalılığı nedeniyle bulunan insan veya hayvanların yöresel hastalıklarının doğal olarak meydana gelmesiyle ilgili bir kısım uygulamalı çalışmaları kapsamıştır⁹⁷.

Bu çalışmalarda, Cu'ın büyüme ve hemoglobin formasyonu için sıçanların temel besin maddeleri arasında olduğunun kanıtlanmasıyla, 1928'te yepyeni bir sayfa açılmıştır. Takip eden yıllarda Mn ve Zn'un memelilerin besinlerinde önemli bir yer tuttuğu ortaya konmuştur. Mo ve Se'un hayvan beslenmesindeki önde gelen eser elementler oldukları temizlenmiş diyet tekniğinden takriben 20 yıl önce meydana çıkarılmıştır. Dünyanın bazı bölgelerinde guatr hastalığının birincil nedeninin yiyeceklerdeki I eksikliği ve kullanılan su olduğu 20. yüzyılın başlarında ispat edilmiştir.

Bazı otlakların Co ihtivasındaki eksikliklerinin Avustralya ve Yeni Zelanda'daki hayvan hastalıklarının nedeni olduğu 1930'larda kanıtlanmıştır. Otlaklardaki Cu eksikliğinin dünyanın farklı yerlerindeki otlaklarda beslenen büyük ve küçükbaş hayvanlarda görünen yetersizliklerle ilintili olduğu yine aynı yıllarda ortaya konmuştur. Kuşlarda bazı hastalıkların nedeni olarak besinsel Mn eksikliği vurgulanmıştır. Yeni Zelanda ve bazı diğer ülkelerde,

⁹⁶ C. Bernard, "Lecons sur effects des toxiques et medicamenteuses." Bailliere, Paris, 1857.

⁹⁷ E. M. Butt, R. E. Nusbaum, T. C. Gilmour, and, S. L. Didio, in "Metal-Binding in Medicine" (M. J. Seven and L. A. Johnson, eds.), p, 400. Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania, 1960.

Se eksikliğinin, küçük ve bykbaş hayvanlardaki byme, sağlık ve üremede etkili olduğu kabul edilmiştir. ABD'nin Great Plains Bölgesi'ndeki "alkali hastalık" ve göz kararmalarının, Se zehirlenmelerinin bir neticesi olduğu meydana çıkarılmıştır. İngiltere'de, aşırı alınan Mo'in, sınırlı bazı otlaklardaki sığırların ishal olmasının nedeni olduğu anlaşılmıştır.

Ciddi oranda ölümcül olan, eser elementlerle ilgili yöresel hastalıkların kontrolü ve nedenleri ile ilgili olarak ekonomik sorunlar üzerinde yoğunlaşılmıştır. Bu tür hastalıkların akut evresinin beslenme yetersizliği olduğu açıkça belli olmuştur. Diğer besinlerin de çevrede bulunan elementler kadar zehirlenmenin oluşmasında etkili olduğu, fakat bu durumun düzeltilebildiği vurgulanmıştır. Koyunlardaki kronik Cu zehirlenmesi konusundaki araştırmalar, Cu-Mo-inorganik sülfat arasındaki korelasyonu açıkça ortaya koymuştur. Bu alanda yapılan çalışmalar problemlerin çözülmesi yolunda tatmin edici ilerlemeler sağlamıştır.

Yirmi yıldır ortaya konan ilerleme şu önemli gelişmeleri de beraberinde getirmiştir.

1) Aşağı yukarı bütün elementlerin uygun yarı-ömürlü radyoaktif izotopunun biyolojik olarak kullanımı mümkündür. Bu durum stabil elementler aracılığı ile yapılan, eser elementlerin absorpsiyon, atılım, tutulma ve kinetik çalışmalarıyla alakalı olarak yapılan zor hatta mümkün olmayan işlemlerin kolaylıkla yapılabilmesini mümkün kılmıştır.

2) Enzim aktivitesi ve çok sayıda metal proteinleri bulunmuştur.

Eser element eksikliği yada fazlalığının ortaya çıkardığı problemler ve temel biyokimyasal lezyonlar hakkındaki çalışmaların popülaritesi bu ilerlemeler neticesinde artmıştır. Çalışmaların analitik prosedürlerinde kayda değer ilerlemeler sağlanmıştır. Eser elementlerin hassas ve ayrıntılı sayımını gerçekleştirmede termal nötron ve aktivasyon metotlarının geliştirilmesinin katkısı da ortadadır.

ESER ELEMENTLERİN AKSİYON TARZLARI

Green'e⁹⁸ göre enzimik kataliz "bazı maddelerin çok az miktarlarının oldukça fazla biyolojik etki ortaya çıkarabilmesini mantıklı şekilde açıklamaktadır". Eser elementlerin, enzim aktivitesi gösteren birçok proteinle beraberliği sıkça gösterilmiş ve yaygın olarak incelenmiştir.^{99 100 101 102 103104}

Zayıf iyonik güçteki etkilerden başlayan ve oldukça yüksek spesifik birlikteliklere kadar devam eden enzimik reaksiyonlarda bu elementlerin rol aldıkları kabul edilir. İzolasyon ve karakterizasyon avantajı nedeniyle pek çoğu, metal iyonuyla aktive olan enzim yerine metalenzim şeklinde terimlendirilir. Metal ve protein metalenzimlerde güçlü bir şekilde birleştirilmiş durumdadır. Proteinin her molekülünce içerilen metalin fikse edilmiş ve diyaliz ile ayrıştırılamayacak birçok atomu vardır. Metalin daha tesirli aletlerle ortadan kaldırılması hesap edilebilen bütün enzimatik hareketliliğin kaybına yol açar. Ortadan kaldırılan metalin yerine eklenmesi yahut başka metallerin ilave edilmesiyle de, enzimatik

⁹⁸ D. E. Gren, *Advances in Enzymol.* 1, 177 (1941).

⁹⁹ G. L. Eichhorn, in "Metal-Binding in Medicine" (M. J. Seven and L. A. Johnson, eds.), p.400. Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania, 1960.

¹⁰⁰ F. R. N. Gurd, ed. "Chemical Specificity in Biological Interactions." Academic Pres, New York 1954.

¹⁰¹ W. D. McElroy and A. Nason, *Ann. Rev. Plant Physiol.* 5, 1 (1954).

¹⁰² C. A. MacMunn, *Phil. Trans. Roy. Soc. London* 177, 267 (1885).

¹⁰³ B.L.Vallee, *Advances in Protein Chem.* 10, 317 (1955).

¹⁰⁴ R. J. P. Williams, *Biol. Revs. Cambridge Phil. Soc.* 28, 381 (1953).

hareketliliğin yeniden sağlanması çok zordur. Canlılarda giderek artan sayıda metalenzim son yıllarda izole edilmiştir. Hücrel aktivitelereki eser element rolü geniş bir yelpaze oluşturur. Günümüzde metalin proteine bağlanış mekanizmaları ve elektronik konfigürasyonları sahalarında önemli bir yol katedilmesine rağmen, özellikle enzimik tepkimelerdeki metal-iyon gibi konular göz önünde bulundurulduğunda ayrıntılı moleküler mekanizmalar hakkında bildiklerimiz son derece kısıtlıdır. Genel olarak metabolik rollerin hemen hepsinin eser elementlere yüklenmesi (metalın biyolojik etkinliği vb. konularda) in vitro çalışmaların bir sonucudur. Kimyasal anlamda bağlantı teşkil etmeyen ve farklı olan elementlerin birbiriyle değişimi mümkündür. Metal iyon koenzimlerinin üç ana işlevi Malmstrom ve Rosenberg¹⁰⁵ tarafından şu şekilde sıralanmışlardır.

1) Protein molekülünün aktif halini meydana getirmek veya muhafaza etmek

2) Köprü benzeri bir davranış göstererek üçlü komplekslerin oluşumunda koordinatif rol oynamak

3) Alt tabaka moleküllerinin elektroniğinde yapısal değişiklikler oluşturmak.

Bu üç farklı işlevin kendi aralarında anlamlı bir ilişki halinde olduğu daha sonraki araştırmaların bir sonucu olarak ortaya konmuştur. Eser element-enzim beraberlikleri hususu üzerinde, bu elementlerin son derece önemli işlevlerini açıklamaya yönelik çalışmalarda, özellikle durulmuştur. Hayvanlardaki klinik bozuklukların, olası enzimik değişikliklerin olmadığı durumlarda besinsel eser element eksikliğinden kaynaklandığının ispat edilebilirliği ortaya konmuştur. Bu farklılıklar, hem enzimlere bağlı birçok eser elementin metabolik olarak çok önemli olduğunu hem de bu çok önemli elementlerin örneğin, enzimatik aktivite olmayan dokulardaki bazı fonksiyonel aktif bileşiklerin yapı ve aktivitesinde rol oynadığını gösterir. Bulunmuş olan pek çok metalik enzim, enzim saflaştırma çalışmalarının sonucu olarak ortaya konmuştur. Birçok enzimin ana kısmı ve

¹⁰⁵ B.G. Malmstrom and A. Rosenberg, *Advances in Enzymol.* 21, 131 (1959).

birleştigi metalleri araştıran tekniklerin gelişmesiyle bunlar, hücrelerin çeşitli fraksiyon ve organellerine yerleştirilmiştir. Bilimin gelişmesi ve araştırmaların ilerlemesiyle kimlik ve yerleşimi gözlenen diğer metal elementlerinin var olduğu, şüpheye yer bırakmayacak kesinlikle ortaya konmuştur. Bir sonraki basamak, eser elementlerin canlı organizmalardaki rollerinin tam olarak ortaya konması, canlılardaki eksiklik, fazlalık veya toksisitelerinin sonucunda meydana çıkan patolojik durumlara sebep olan temel biyokimyasal hataların anlaşılmasıyla ilgili çalışmalar olmalıdır.

Bugün eser elementlerin, hayati bakımdan çok önemli olan bazı bileşiklerle özel olarak birleştiğini gösteren bulgular vardır. Bir süredir I'un, tiroid hormonunun, Co'ın ve B12 vitaminin temel bir bileşeni olduğu bilinmektedir. Wacker ve Vallee¹⁰⁶, fitogenetik olarak RNA hazırlığında çeşitli kaynaklardan düzenli olarak meydana gelen, spesifik biyolojik bileşenleriyle birleşmemiş Cr, Ni, Mn gibi bazı eser elementlerin konsantrasyonlarında, oldukça yüksek hareketlenme olduğuna dair bulgular sunmuşlardır. RNA'ya kuvvetle bağlanan Fe'in, purin veya pirimidin bazlarının birine veya her ikisine kovalent bağlarla bağlanarak RNA molekülünün şekillenmesinde rol oynadığı belirtilmekte olup, bu elementlerin protein senteziyle bağlantılı oldukları ve genetik informasyonun taşınmasında önemli rollerinin olduğu düşünölmektedir.

KURŞUN

¹⁰⁶ W. E. C. Wacker and B. L. Vallee, J. Biol. Chem. 234, 3257 (1959).

Kurşun Kaynakları, Farklı Ortamların Kurşun Miktar ve Limitleri

Pb konsantrasyonunun nedenlerini teşkil eden kaynaklar şu şekilde ele alınabilir:

- 1) İçerisinde Pb bulunan akaryakıtlar
- 2) Pb ihtiva eden boyalar
- 3) Gazete, dergi, teksir gibi basılmış yazılı kağıtlar
- 4) Ahşap ev eşyaları
- 5) Melamin, plastik gibi porselen olmayan sofraya gereçleri
- 6) Konserve besin maddeleri (sebze, meyve, süt)
- 7) Kablo ve kimyasal içerikli endüstri atıkları

WHO'nun dünya çapında yaptığı incelemelere göre büyük şehirlerde havadaki Pb konsantrasyonu 2- 4 mikrogram/m³ olmasına rağmen, kırsal kesimlerde bu miktar 0.2 mikrogram/m³ civarındadır. Pb konsantrasyonu içme sularında ortalama olarak genellikle 10 mikrogram/litre'den daha az, ancak Ca ve Mg bakımından düşük miktarlar ihtiva eden bazı yumuşak sularda, malzemesinde Pb kullanılan borular içinden geçen sularda ve tankerlerle taşınan sularda bu konsantrasyon 2000-3000 mikrogram/litreye ulaşır. Kandaki Pb oranının fazlaca yüksek olmasında bu suların kullanılmasının etkin olduğu tespit edilmiştir.

Amerika ve Avrupa'da yapılan bazı araştırmalara göre; Amerika'da yiyecek ve içeceklerle alınan Pb miktarı 100 mikrogram/gün, Avrupa ülkelerinde ise bu miktar 200-500 mikrogram/gün olarak bulunmuştur. Environmental Health Criteria'da inek sütündeki Pb konsantrasyonunun 5-12 mikrogram/litre değerinde olup, insan sütündekine eşit bulunduğu belirtilmiştir.

Maden, tasfiye ve imalat işleri gibi Pb'la direkt temasta bulunan işlerde çalışan işçiler 1000 mikrogram/m³'lük Pb konsantrasyonu içeren havaya maruz kalmaktadırlar. Atmosferden yağın Pb tozları da önemli kontaminasyon kaynağıdır.

Topraktaki organik maddeler de Pb konsantrasyonlarında etkilidir. Bunu asidik

toprakların, genellikle alkali topraklardan daha düşük miktarda Pb içermesi kanıtlamaktadır. Ayrıca egzost gazları ve volkanik patlamalarla havaya karışan gazlar da havadaki Pb konsantrasyonunun nedenlerindedir.

Canlı Organizmadaki Kurşun

Eser elementlerden Pb da canlılara beslenme, solunum, deri yoluyla transfer olmaktadır. Pb'nin kana karışmasıyla, dolaşım yoluyla hücrelere, dokulara ve organlara taşınmaktadır. Organizmanın çeşitli sistemlerindeki Pb afinitesi farklıdır.

İnsanda Kurşun

Londra'da sigara içen ve gündüz çalışan taksi şoförlerinin, gece çalışan ve sigara içmeyenlere göre kanlarındaki karboksi hemoglobinin düzeylerinin önemli derecede fazla olduğunu belirleyen Jones¹⁰⁷, un bu bulgusundan, bunun nedeninin, ilk grubun Pb'a daha fazla maruz kalmış olabileceği sonucu ileri sürülmüştür.

Kadınlar ve çocuklar üzerinde araştırmalar yapan Angeloglou¹⁰⁸, vücutta Pb biriktirme hızının yaş ile ters orantılı olduğunu tespit etmiş, küçük yaşlarda bu hızın yüksek, ileriki yaşlarda düşük olduğunu belirlemiştir. Bu araştırmada Pb'un kozmetik ürünler yoluyla da kadınlarda görüldüğü yolunda tespitler vardır ve 17., 18., 19. yüzyıllarda bu yollarla alınan Pb'nin neden olduğu hastalıklar, hatta ölümler olduğu belirlenmiştir.

18-50 yaş arasındaki erkekler üzerinde yaptığı araştırmalarda Zykova¹⁰⁹, bu yaşlar dahilindeki sinir sistemi ve gastrointestinal sistem hastalıklarına sahip erkeklerin, atmosferik Pb kontaminasyonunun 2.2 mikrogram/m³ olduğu bir ortamda yaşadıkları ve bu erkek hastaların normalden 8 kat fazla olduğunu bildirmiştir.

Browder ve arkadaşları¹¹⁰ insanda Pb miktarının azami olarak, günde 5 mikrogram/

¹⁰⁷ Jones R D, Commins B T, Cernik AA: Blood lead and carboxyhaemoglobin levels in London taxi drivers. The Lancet, August, 12: 302, 1972.

¹⁰⁸ Angeloglou M: A history of make-up. Studio Vista, London, 1970.

¹⁰⁹ Zykova A S: Zagryaznenie atmosfernogo vozdukhha svintsom i ee vliyanie na zdorov'e naseleniya. Gigiena i sanit, 22(2): 12, 1975.

¹¹⁰ Browder A A, Joselow M M, Louria D B: The problem of lead poisoning. Medicine, 52: 121, 1973.

kg olmasını uygun bulmuş ve bu öneri WHO tarafından onaylanmıştır. Yine aynı araştırmacılar günde 17 tane sigara içimi sonucu vücudun 7.8 mikrogram Pb aldığı ve bunun yaklaşık %40'ı olan 3.1 mikrogramının vücutta kaldığını tespit etmişlerdir. Araştırma sonuçlarına göre; biyolojik yarı-ömrü on yıl olan Pb zehirlenmesinde genç yaşlarda cinsiyetin önemli olmadığı, ancak yetişkin kadınların yetişkin erkeklerden daha fazla oranda Pb'den etkilendiği ortaya konmuştur. Çocuklarda ise etkilenme yaz aylarında Pb konsantrasyonu fazla olan boyalı yerlerde bulunmaları ve güneşle temaslarından dolayı artmaktadır. Nitekim güneşi vücut sıcaklığını artırıcı etkisinin Pb absorpsiyonunu artırdığı yani vücut sıcaklığı ile Pb konsantrasyonunun doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir. Örnek olarak Meigs'in¹¹¹ Amerika'daki araştırmasında boyaları dökülmüş bakımsız evlerde yaşayan zenci çocuklarda Pb zehirlenmesine daha sık rastlanmıştır. İnorganik Pb'un deri yoluyla bir yaradan vücuda girebilmesine karşın tetraetil Pb gibi Pb'un organik bileşiklerinin normal deriye dahi çok hızlı olarak girebildiğini belirleyen Goodman ve Gilman¹¹², insan popülasyonunda normal olarak bir bireyin bir günde 0.3 mg miktar Pb aldığını belirlemişlerdir. ICRP'nin (International Committee of Radiation Protection) raporunda 70 kg ağırlığında normal bir insanda toplam 0.12 g Pb bulunduğu tespit belirtilmiştir. Kurşunun erişkin insan kanındaki seviyesi 40 pikogram/dl'nin altında olmalıdır. 60 pikogram/dl'nin altı sınır kabul edilirken 100 picogram/dl ve üstü toksiktir¹¹³. Yukarıda verdiğimiz kandaki Pb miktar değerleri başka bir çalışmadaysa şöyle ifade edilmiştir; kan kurşunu 30 pikogram/dl'nin üzerinde ise organizmada kurşun birikimi vardır ve 50 pikogram/dl ve üzeri akut zehirlenmeye işaret eder. Kandaki kurşun eritrositlerdedir. Yarılanma ömrü 35 gündür¹¹⁴. Yine Goodman ve Gilman günde alınan 2.5 mg'lik Pb'un 4 yılda, günde alınan 3.5 mg'lik Pb'un ise aylarla ölçülebilecek kadar kısa sürede Pb zehirlenmesine neden olduğunu ifade

¹¹¹ Meigs J W: Can occupational health concepts help us deal with childhood lead poisoning? AJPH, 62: 1483, 1972.

¹¹² Goodman L S, Gilman A: Lead. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Heavy Metals, Chap. 46:% 938.

¹¹³ Neyzi Olcay, Ertuğrul (Yüksel) Türkan, Koç Leyla, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1984, s.860

¹¹⁴ Op.cit. Abaoğlu, Aleksanyan, s.

etmişlerdir.

İnsanda Pb'un %90 gibi önemli bir kısmının kemikte akümüle olduğu tespit edilmiş ancak, bunun dağılım, birikim ve atılım kinetiği henüz tam açıklık kazanmamıştır.

Beattie¹¹⁵, Hicks¹¹⁶, Garber¹¹⁷ ve Vitale'nin¹¹⁸ de içinde bulunduğu çok sayıda araştırmacı, kandaki delta-ALAD aktivitesinin azalması, ayrıca üredeki ve kandaki delta-ALA'nın yükselmesini incelemiş ve bu etkilerin Pb zehirlenmesinin karakteristik bir semptomu olduğu görüşünde bir araya gelmişlerdir.

ABD'nin Boston kentinde, geri kalmış bir bölgede yaşayan 705 ilkokul öğrencisi üzerinde araştırma yapan Pueschel ve arkadaşları¹¹⁹, bu çocukların saçlarındaki ortalama Pb konsantrasyonunu 118 mikrogram/g, kanlarında ise 0.37 mikrogram/g olarak tespit etmiş buna bağlı olarak yaşantı ve davranışlarını gözleyerek bunların %22-27'sinde sinir sisteminde fonksiyon bozuklukları ve zihinsel yeteneklerinde azalma bulmuşlardır.

Pb hakkındaki insan karsinogenezisi için epidemiyolojik çalışmalar sonuç çıkarıcı değildir. Ama karsinojenetik ve kokarsinojenetik tesirleri deneysel olarak hayvanlarda rapor edilmiştir¹²⁰.

Matouseku ve Brodiea¹²¹, insanda solunum ve sindirim yoluyla alınan Pb miktarını incelemiş ve solunum yoluyla absorbe edilen Pb'un, sindirim yoluyla absorbe edilenden 5 kat fazla olduğunu görmüşlerdir.

Pica olarak bilinen, çamur, kağıt, kir, tebeşir, kibrit, sigara izmariti gibi gıda dışı maddeleri yeme eğilimi olan hastalık ta Cooper'a¹²² göre Pb'un çocuklara transfer nedenlerindedir. 1 yaşlarında görülüp 3-5 yaşlarına kadar süren Pica hastalığı, hasta

¹¹⁵ Beattie A D, Moore M R, Goldberg A: Tetraethyl-lead poisoning. The Lancet, July 1: 12, 1972.

¹¹⁶ Hicks R M: Air-borne lead as an environmental toxin. Chem – Biol. Interactions, 4:361, 1972.

¹¹⁷ Garber B, Wei E: Adaptation to the toxic effects of lead. American Industrial Hygiene Association Journal, November, 1972.

¹¹⁸ Vitale L F, Bailon A D, Folland D, Brennan J F: Oral penicillamine therapy for choric lead poisoning in children. The Journal of Pediatrics, 83: 1041, 1973.

¹¹⁹ Pueschel S M, Kopito L, Schwachman H: Children with an increased lead burden. JAMA, 222: 462, 1972.

¹²⁰ Roy N.K., and Rossman, T. G. 1992. Mutagenesis and comutagenesis by lead compounds. Mutad. Res. 298:97-103

¹²¹ Matousek J, Brodie K: Lead in air. Varion Techtron. Atomic Absorption Application Notes.

¹²² Cooper M: Pica. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1957.

çocukların %50'sinin annelerinde de görülmüştür.

Wehrle ve arkadaşları¹²³, Pb alımının gelişmekte olan çocuklarda günlük 300 mikrogramdan az olması gereğini savunmuşlardır.

Chisolm'ın¹²⁴ araştırmasının ilginç sonuçlarından biri, izin verilen sınırın üzerinde Pb alımının çocuklarda geç konuşmaya neden olabildiği, diğeri ise insan kemiğinde Pb'un biyolojik yarı-ömrünün 11 yıl olduğudur.

Klein'in¹²⁵ teşhisine göre 1-5 yaş arası çocuklarda Pb zehirlenmesi; sinirlilik, oyuna isteksizlik, fazla uyuma ve anemiye neden olmaktadır.

Health Effects of Environmental Pollutants'ın raporuna göre Pb'un insanda vücuttan atılmasının en fazla gaita ve daha az oranda üre ve ter yoluyla olduğu, Pb zehirlenmesinde kemik iliğindeki eritrositlerin oluşumunda negatif etki göstererek kan oluşumu mekanizmasında; sinir sistemi ve gastrointestinal yollarda semptomlar tespit edilmiştir. Zehirlenmenin ilk evrelerinde anemi, zayıflama ve yorgunluğun görüldüğü röntgen sonuçlarında uzun kemik uçlarında horizontal çizgiler tespit edildiği belirtilmiştir.

Literatüre göre 100'e yakın enzim Pb'u organizmada etkin kılar. Adenosine triphosphatase (ATPase) ve delta-ALAD (delta aminolevülinik asit dehidratase) bu enzimlerin en çok çalışanlarıdır. Beattie ve arkadaşları gibi çok sayıda araştırmacı Pb'un adı geçen enzimler üzerinde inhibitör etkisi yaptığını belirtmişlerdir.

Üre ve gastrointestinal yollar Pb'un insandaki en önemli eliminasyon yollarıdır. Az bir miktarı ise tırnak, deri, ter ve saç dökülmesi ile atılmaktadır.

Nörolojik dokulardaki Pb varlığı hakkında bir fikir vermesi için Torvik ve arkadaşları¹²⁶ ve Engizek'in¹²⁷ Pb-210 radyoizotopu enjekte edilmiş sıçanlar üzerinde

¹²³ Wehrle P F, Brent R L, Chisolm J J, Doyle J L, Fagan E L, Finberg L, Miller R W, Nahmias A J, Thompson, G D C, Horton R J M: Lead content of paint. Pediatrics, 49: 918, 1972.

¹²⁴ Chisolm J J: Childhood lead intoxication. Medical Times, 98: 92, 1970.

¹²⁵ Klein R: The pediatrician and the prevention of lead poisoning in children. Pediatric Clinics of North America, 21: 277, 1974.

¹²⁶ Torvik E, Pfitzer E, Kereiakes J G, Blanchard R: Long term effective half-lives for lead-210 and polonium-210 in selected organs of the male rat. Health Physics, Pergamon Press, 26: 81, 1974.

¹²⁷ Engizek T: Time dependent distribution, accumulation and loss of lead-210 in various organs of rats.

yaptıkları biyolojik yarı-ömür çalışmalarının sonuçlarının ilgili kısımları şekil 2’te gösterilmiştir..

Şekil 2

Pb-210'un sıçanların Beyin, Kafatası, ve omurgalarındaki biyolojik yarı-ömrü (Tb)		
Organ ve Dokular	(1) Tb (gün)	(2) Tb (gün)
Beyin	-	T.E.
Kafatası	86-+6	-
Omurga	64-+4	-
(1) Torvik ve arkadaşlarının değerleri		
(2) Engizek'in değerleri		

NİKEL

Canlı dokularında Ni'in sabit oluşu ilk kez 1920'de keşfedilmiştir^{128 129 130}. Birçok araştırmacı tarafından gelişmiş analiz teknikleri^{131 132 133} kullanılarak Ni'in, Co'a göre toprak ve bitkilerde çok daha yüksek hayvansal dokularda ise bir dereceye kadar daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Ni'in canlılarda herhangi bir fizyolojik işlev gördüğüne dair kesin bir delil bulunamamıştır. Ancak, koyunda Co eksikliği tedavisinde, Ni'in, Co ile kısmen yer değiştirebildiği üzerine ilk belirtiler¹³⁴ gözlenmiştir. Bilindiği üzere Ni, in vitro enzimlerin bir kısmını aktive eder^{135 136 137}. Ni'in izafi yüksek konsantrasyonlarda izole edilen RNA'da, diğer bazı metallerle birlikte bulunması bulgusu, Ni açısından ayrı bir

Turkish journal of Nuclear sciences, 8 (2): 48, 1981.

¹²⁸ R. Berg, Biochem. Z. 165, 461 (1925).

¹²⁹ W. A. Dewar and J. M. Lenihan, Scot. Med. J. 1, 236 (1956); H. Smith, Anal. Chem. 31, 1361 (1959).

¹³⁰ T. F. Dixon, Biochem. J. 28, 86 (1935).

¹³¹ Op.cit. E. M. Butt, ve Diğerleri p. 43..

¹³² Op.cit H. J. Koch ve diğerleri

¹³³ I. H. Tipton, in "Metal-Binding in Medicine" (M. J. Seven and L. A. Johnson, eds.), p. 27. Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania, 1961.

¹³⁴ J. F. Filmer and E. J. Underwood, Australian Vet. J. 13, 57 (1937).

¹³⁵ L. Hellermann and M. E. Perkin, J. Biol. Chem. 112, 175 (1935).

¹³⁶ J. F. Speek, J. Biol. Chem. 178, 315 (1948).

¹³⁷ K. Sugai, J. Biochem. (Tokyo) 36, 91 (1944)

önem teşkil eder. Çünkü Ni başka herhangi bir biyolojik materyalde aynı miktarlarda bulunmamıştır¹³⁸.

Ni miktarı, geniş ölçüde veya bütünüyle bitkisel materyallerden oluşan insan veya hayvan diyetleriyle, hayvan kaynaklarından oluşan diyetlerden çok daha fazla sağlanmaktadır. İskoç otlaklarındaki Ni miktarı 0.5-3.7 ppm arasında (ortalama 1.6)¹³⁹ bulunmuş olup buna yakın değerler Almanya'daki otlaklarda da tespit edilmiştir¹⁴⁰. İskoçya ve Almanya'dakilere benzer konsantrasyonlar (2.5 ppm) ABD'de yetişen Lespedeza samanlarında elde edilmiştir¹⁴¹. Bu değerlerden tespit edildiği üzere, her gün 1000 g kuru gıda tüketen bir koyun, günde yaklaşık 2 mg Ni almaktadır. Bu düzey, yetişkin insanlarda, 0.3-0.5 mg olarak alındığı hesaplanandan oldukça fazla miktardadır. Gıdalardaki Ni miktarı, yiyeceklerin türüne, miktarına, işlenme tarzına bağlı olarak değişir. Ancak gıdalardaki Ni miktarına ilişkin veri oldukça yetersizdir. Bertrand ve arkadaşları¹⁴² yeşil yapraklı sebzeler için kuru bazda 1.3-3.0 ppm'lik Ni değerleri yanında; meyveler, yumru kökler ve tahıl için 0.15-0.35 ppm'lik çok daha düşük değerler vermişlerdir. Kirchgessner¹⁴³, geniş spektrografik çalışmalarında inek sütü ve kolostrumda ortalama Ni düzeyini sırasıyla 0.03 ppm ve 0.10 ppm olarak bulmuştur. Bu değerler Archibald'ın¹⁴⁴ tespitlerinden daha yüksektir.

İnsan ve hayvanda Ni'in absorpsiyonu ve atılımı hakkındaki bilgiler yetersizdir. Sadece iki insan üzerinde yaptıkları deneylerden Kent ve Mc Cance¹⁴⁵, besinlerdeki eser miktardaki Ni'in uygun şekilde absorbe edildiğini belirtmişler, Ni'in büyük oranda ürede, bir kısmında dışkıda yavaş atılımını gözlemlemişlerdir¹⁴⁶. Ancak farklı bir görüş öne süren

¹³⁸ Op.cit. W. E. C. Wacker ve B. L. Vallee, ...

¹³⁹ R. L. Mitchell, Soil Sci. 60, 63 (1945).

¹⁴⁰ M. Kirchgessner, G. Merz, and W. Oelschlager, Arch. Tierernähr. 10, 414 (1960).

¹⁴¹ W. A. Seay and L. E. Demumbrum, Agron. J. 50, 237 (1958).

¹⁴² G. Bertrand and M. Macheboeuf, Compt. rend. acad. Sci. 180, 1380, 1993 (1925); 182, 1504; 183, 5 (1926).

¹⁴³ M. Kirchgessner, Schreihe Mangelkrankh. 6, 61, 105 (1955).

¹⁴⁴ J. G. Archibald, J. Dairy Sci. 32, 877 (1949).

¹⁴⁵ N. L. Kent and R. A. McCance, Biochem. J. 35, 837, 877 (1941).

¹⁴⁶ F. Canjolle, Bull. Soc. Chim. Biol. 19, 342 (1937).

Perry ve Perry¹⁴⁷'nin bulgularına göre Ni önemli oranda dışkı ile dışarı atılmaktadır. Bu araştırmacılar, ABD'de normal yetişkin insanların idrarında takriben 20-+2.6 mikrogram Ni/lt değerini bildirmişlerdir. Sıçanlara yapılan 250, 500 ve 1000 ppm gibi çok yüksek düzeylerde Ni katılımlarından sonra atılımlar %74.4, ürede ise %1.56 oranında gerçekleşmiştir¹⁴⁸.

Görece yüksek konsantrasyonlar depolayabilen kemikler haricinde hayvan vücudu Ni'i kendiliğinden tutmaz. Ni girişleri yüksek olsa bile, tüm yumuşak dokulardaki konsantrasyonlar düşüktür. Bu tespit Ni ile fazlasıyla desteklenen diyetlerle beslenen sıçanda (168) ve Ni-63'ün intraperitoneal enjeksiyonu takiben farede¹⁴⁹ kanıtlanmıştır.

Sağlıklı ve hastalıklı insan dokularında yapılan spektrografik çalışmalarda da bu durum tespit edilmiştir^{150 151 152}. Koch ve arkadaşları¹⁵³ insanda yaş bazda vasati Ni düzeylerini şu bulgular şeklinde elde etmişlerdir: İnce bağırsak 2 ppm, idrar kesesi 0,5 ppm, akciğer, kas ve kalp 0.4 ppm ve karaciğer 0.12 ppm. Sağlıklı insan kanınının 3.0-+1.9 mikrogramlık ortalama ile 1.0-8.5 mikrogram/100 ml Ni ihtiva ettiği belirtilmiştir. Bu miktarlar Bertrand¹⁵⁴'in raporlarında bildirilenlerden kayda değer şekilde yüksektir, ama Schroeder¹⁵⁵, Tipton ve Cook¹⁵⁶'un bulgularıyla çok yakın değerdedir.

İnsan üzerinde yapılan çalışmalardan birçoğunda Ni toksisitesi, ilke olarak yetersiz olan analiz yöntemleri nedeniyle yanıltıcı ve uyumsuzdur. Ni kontaminasyonunun insan sağlığı üzerinde önemli bir zararı olmadığı tespit edilmiştir¹⁵⁷. Ni'li tabakalardan alınan Ni'in absorbe edilmesi zor olup belirgin zararları olmamasına rağmen^{158 159} Ni rafinerilerinde

¹⁴⁷ H. M. Perry, Jr. and E. F. Perry, J. Clin. Invest. 38, 1452 (1959).

¹⁴⁸ S. S. Phatak and V. N. Patwardhan, Indian J. Sci. Ind. Research 9A, 70 (1950).

¹⁴⁹ A. W. Wase, D. M. Coss, and M. J. Boyd, Arch. Biochem. Biophys. 51, 1 (1954).

¹⁵⁰ E. M. Butt ve diğerleri, p. 43...

¹⁵¹ Op.cit H. J. Koch ve diğerleri.

¹⁵² Op.cit. I. H. Tipton, p. 27., 1960.

¹⁵³ Op.cit H. J. Koch ve diğerleri

¹⁵⁴ G. Bertrand and M. Macheboeuf, Compt. rend.acad. sci. 180, 1380, 1993 (1925); 182, 1504; 183, 5 (1926).

¹⁵⁵ H. A. Schroeder, Advances in Internal Med. 8, 259 (1956).

¹⁵⁶ I. H. Tipton and M. J. Cook, private communication, 1961.

¹⁵⁷ K. B. Lehman, Arch. Hyg. 68, 421 (1908).

¹⁵⁸ K. R. Drinker, L. T. Fairhall, G. B. Ray, and C. K. Drinker, J. Ind. Hyg. 6, 307 (1924).

¹⁵⁹ S. S. Phatak and V. N. Patwardhan, Indian J. Sci. Research 9A, 70 (1950).

çalışan işçilerde Ni ile ilgili Karsinogenik belirtiler tespit edildiğini söylemekte fayda vardır¹⁶⁰. Nikelin ve kromun insanlarda karsinogenik etkisine dair yeterince bilgi literatürde mevcuttur¹⁶¹. Çözünebilir Ni bileşikleri insan karsinogenezisinde rol oynuyor gibi durmaktadır. Çözünebilir nikelin nasıl karsinogenetik sonuç doğurabileceğine dair mekanizma bilinmemektedir. Kati olarak kabul görmese de bu mekanizmaların direkt genotoksik etkiler olduğuna dair genel bir görüş vardır.

MATERYAL VE METOD

Biz bu çalışmamızı Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi nöroşirurji kliniklerinde 2004 Mayıs- 2005 Mayıs tarihleri arasında opere edilerek patolojik tanısı glioblastoma multiforme ve benign meningiom olan toplam 40 hasta ile gerçekleştirdik. Tümör dokusundan alınan biopsi örnekleri steril plastik enjektörler içinde nakledildi.

Çalışmada kullanılacak olan bütün plastik ve cam malzemeler kullanılmadan önce 2 gün süreyle 6 M (molar) HNO₃ (%65) solüsyonunda bekletildi. Daha sonra 6 kez deiyonize sudan geçirilerek etüvde kurutuldu ve deneyde kullanılana kadar kilitli plastik poşetlerde saklandı. Tümöral dokular deney yapılana kadar buzdolabında -20 °C 'de ve hava almayacak şekilde plastik kaplarda muhafaza edildi. Deney öncesinde çözünmesi için +4 °C'lik buzdolabına alındı.

¹⁶⁰ W. C. Hueper, Texas Repts. Biol. and Med. 10, 167 (1952).

¹⁶¹ Salnikow Konstantin and Kasprzak Kazimiers S. Environmental Health Perspectives. Volume 113, number 5, May 2005

Doku Materyalinin Sıvı Faza Geçirilmesi

Deney materyali +4 °C'de çözüldükten sonra hassas terazide tartılarak 1 gr doku teflon tüpe konuldu. Üzerine 4 ml konsantre (%65'lik) HNO₃ eklendi ve tüplerin kapakları kapatıldı. Daha sonra teflon tüpler asit bombasında 150 °C'de 2 saat bekletildi. Sıvı hale gelmiş olan materyal deiyonize suyla 5 ila 10 ml'ye tamamlandı ve buzdolabına konuldu. Tüm bu işlemler esnasında şeffaf plastik eldiven kullanıldı.

Ölçüm

Ölçüm işlemi AA 680 SHİMADZU marka atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılarak yapıldı. Her element üçer kez ölçüldü ve bu ölçümlerin ortalaması hesaplanarak Pb ve Ni elementlerinin dokulardaki konsantrasyonları mg/kg biriminden verildi.

İstatiksel analizler

Analizlerimiz SPSS for Windows 13.0 kullanılarak yapıldı. Numerik değişkenler için Paired Samples T Test, diğer değişkenler için Independent Samples Students T Test kullanıldı. P< 0.05 değerleri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 40 olgunun 26 (%65)'sı erkek 14 (%35)'ü kadın olup patolojisi glioblastoma

olan olguların 17'si erkek, üçü kadın; meningioma olan olguların 9'u kadın 11'i erkek idi (Tablo 1).

Tablo 1: Olguların cinsiyete göre dağılımı

Cins	GBM	Meningiom	Toplam (%)
kadin	3	11	14 (35)
erkek	17	9	26 (65)
Total	20	20	40 (100)

Mevcut olan toplam 40 olguda ortalama yaş 50,45 ($\pm 12,45$) olup hastalar 20-76 yaşları arasındadır. Patoloji sonucu glioblastoma olan 20 olgunun yaşları 20-72 arasında olup ortalamaları 48,85 ($\pm 14,6$), meningioma olan 20 olgunun yaşları 36-76 arasında olup ortalamaları 52,05 ($\pm 9,97$) idi (Tablo 2).

Tablo 2: Olguların ortalama yaş değerleri

Olgu	Olgu sayısı	Ortalama Yaş	Std. Deviasyon
GBM	20	48,85	14,60
meningioma	20	52,05	9,97
Toplam	40	50,45	12,45

Lokalizasyonlarına göre sınıflandırıldığında, 16'sı frontal,13'ü parietal , 9'u temporal, 1'i oksipital ve 1'i de serebellum olmak üzere 5 ana gruba ayrıldı (Tablo 3).

Tablo 3: Tümör lokalizasyonları

Lokalizasyon	Sayı (n)	(%)
frontal	16	40,0
parietal	13	32,5
temporal	9	22,5
okspital	1	2,5
serebellar	1	2,5
Toplam	40	100,0

Tüm olgulardaki ortalama Ni düzeyi 0,14375 ($\pm 0,187680$), ortalama Pb düzeyi 1,69775 (1,913908) olarak ölçüldü (Tablo 4). Glioblastomalı olgularda ortalama Ni düzeyi

0,032 ($\pm 0,019620$), ortalama Pb düzeyi 1,62650 ($\pm 1,918103$) idi. Meningiomalı olgularda ise ortalama Ni düzeyi 0,2555 ($\pm 0,213603$), ortalama Pb düzeyi 1,769 ($\pm 1,956802$) olarak bulundu.

Tablo 4: Tüm olgulardaki eser element düzeyleri

(Mgr/kg)	Sayı (n)	En az	En çok	Ortalama	Std. Deviasyon
Nikel	40	,010	,650	,14375	,187680
Pb	40	,060	8,100	1,69775	1,913908

Tablo 5: Glioblastomalı olgulardaki eser element düzeyleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Nikel	20	,010	,084	,03200	,019620
Pb	20	,100	8,100	1,62650	1,918103

Tablo 6: Meningiomalı olgulardaki eser element düzeyleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Nikel	20	,020	,650	,25550	,213603
Pb	20	,060	5,880	1,76900	1,956802

Glioblastomalı ve meningiomalı olgularda ölçülen Ni ve Pb düzeyleri karşılaştırıldı.

Nikel: Meningiomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen Ni düzeyinin glioblastomalı hastalardakiyle karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0,000$).

Kurşun: Meningiomalı hastaların patolojik piyeslerinde ölçülen Pb düzeyi glioblastomalılarla karşılaştırıldığında alınan sonuç istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,817$)

Tablo 7: Glioblastomalı ve meningiomalı olgulardaki eser element düzeylerinin karşılaştırılmaları

Eser element	Patoloji	Sayı (n)	Ortalama	Std. Deviasyon	P. değeri
Nikel	GBM	20	,03200	,019620	0,000
	meningiom	20	,25550	,213603	
Pb	GBM	20	1,62650	1,918103	0,817
	meningiom	20	1,76900	1,956802	

TARTIŞMA VE SONUÇ

Eser elementler hayatın devam ettirilebilmesinde, büyüme gelişme ve üreme için gereken fonksiyonlarda, biyolojik aktivatör veya inhibitör sistemleri harekete geçirerek, protein ve diğer elementlerle beraber bağlanma bölgeleri için yarışarak, membran geçirgenliğini etkileyerek veya diğer bazı mekanizmalar yoluyla biyolojik sistemlerde aktif rol oynarlar¹⁶².

İnsan ve hayvanlar için esansiyel elementler çinko, demir, bakır, iyot, manganez, selenyum, molibden, krom ve kobalt'tır¹⁶³. Ele aldığımız her iki eser element de (Ni, Pb) bilindiği kadarıyla insandaki esansiyel elementler arasında değildir ama vücuttaki varlıkları ispat edilmiştir.

Nöral fonksiyonların devamı için gerekli olan elementlerin beyin nöral dokusu içine taşınması kan - beyin arasında mevcut olan bariyer sistemi tarafından düzenlenmektedir¹⁶⁴
¹⁶⁵ ¹⁶⁶

İnsan malign tümörlerinin, kalıtsal geçişli bazı anomalilerin, çevresel faktörlerin veya her ikisinin birlikte yaptığı etkiler sonucunda ortaya çıktığı bilinmektedir. Epidemiyolojik incelemeler ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bazı metallerin ve bileşimlerinin karsinogen etki yapabileceği gösterilmiştir¹⁶⁷ ¹⁶⁸.

Çevresel faktörlerin Pb miktarını belirleyici rolü, sanayi ürünlerinin yoğun olarak kullanıldığı şehirlerin havasıyla kırsal kesimin havasının karşılaştırılması sonucunda

¹⁶² Cavallo F, Gerber M, Marubini E, et al. Zinc and copper in breast cancer, a joint study in northern Italy and Southern France. *Cancer* 67: 738- 745, 1991

¹⁶³ Prohaska J.R. Functions of trace elements in brain metabolism. *Physiol. Rev* 67:858- 901, 1987

¹⁶⁴ Takeda A, Nishibaba D, Takefuta S. Cadmium toxicity in synaptic neurotransmission in the brain. *Brain Res* 894: 336- 339, 2001

¹⁶⁵ Takeda A. Analysis of brain function and prevention of brain diseases: the action of trace metals. *J Healty Sci* 50(5): 429- 442. 2004

¹⁶⁶ Takeda A, Takefuta S, Ijiro H. Et al.: Cd transport in rat brain. *Brain Res. Bull* 49:453-457, 1999

¹⁶⁷ Waalkes M.P, Coogan T.P, Barter R.A.: Toxicological principles of metalcarcinogenesis with special emphasis on cadmium. *Crit. Rev Toxicol.* 22: 175- 201, 1992

¹⁶⁸ Duffus J.H.: Epidemiology and the identification of metals as human carcinogens. *Sci. Prog.* 79: 311-326, 1996

çarpıcı bir şekilde ortaya konabilir, bu fark oran olarak 2-4'e 0,2 mikrogram/ m³'tür. Dahası maden tasfiye ve imalat işleri gibi sanayi sektörlerinde çalışan işçilerin maruz kaldıkları miktar 1000 mikrogram/m³'lük rakamlara varabilmektedir.

ICRP'nin (International Committee of Radiation Protection) raporunda 70 kilo ağırlıktaki normal bir insanda toplam 0,12 gram Pb bulunduğu tespit edilmiştir. Vücutta kurşun; kemikte, karaciğerde, böbrekte, pankreasta, kalpte, beyinde, sinir sisteminde bulunur. Mevcut kurşunun %95'i kemiklerde depolanır¹⁶⁹. Akut kurşun zehirlenmesi koması oldukça seyrek görülür. Bir seferde yüksek miktarlarda kurşunla veya buharı ile karşılaşmakla zehirlenme oluşabilirse de, genellikle organizmada yavaş yavaş birikmekte ve aniden bulgular ortaya çıkmaktadır. Günde 0,6 mg'dan fazla alınan kurşun vücutta birikmeye başlar. Günde 2,5 mg ile 4 senede toksik doza ulaşılır¹⁷⁰.

Genellikle ilk yakınma kolik nitelikli akut karın ağrısıdır, karın rijid ve çökük görünümündedir. İştahsızlık, kusma, kabızlık, ağızda metalik tat gibi belirtiler de eşlik eder. Anemi her zaman vardır. Eritrositlerde bazofilik granülasyon karakteristik bulgudur ve henüz zehirlenmenin hiçbir bulgusu yokken izlenebilir. Pb ensefalopatisi sonucu stupor, konvülsiyon ve koma gelişebilir. Kan ve BOS basıncı yüksek, papil ödemi mevcuttur¹⁷¹.

Kurşun, kadmiyum, civa ve alüminyum gibi nonesansiyel toksik elementlerin aşırı seviyeleri vücut hücrelerindeki eser element dengelerini bozucu bir etkiye sahip olabilir¹⁷².

İnsan ve hayvanlarda Ni'in absorpsiyonu ve atılımı hakkındaki bilgiler oldukça azdır. Besinlerdeki Ni miktarı hakkındaki veriler yetersizdir. Relatif olarak yüksek konsantrasyonlar biriktirebilen kemikler hariç tutulursa hayvan vücudu kendiliğinden Ni'i tutmaz. Tüm yumuşak dokulardaki konsantrasyonlar, Ni girişleri yüksek bile olsa düşüktür.

¹⁶⁹ Aliksanyan Vahe (editör), Teşhisten Tedaviye, Filiz Kitabevi, İstanbul 1985, s. 1112

¹⁷⁰ İbid. s. 1112

¹⁷¹ İbid. s. 873

¹⁷² www.traceminerals.com/inorganic.html

Ni kontaminasyonunun insan sağlığına ciddi bir zararının var olmadığına işaret edilmiřtir¹⁷³. Ayrıca Ni'in canlılarda var olan fizyolojik bir rolü de delillendirilememiştir. Ni'li tabakalardan elde edilen Ni'in emilimi zordur ve kayda değer bir zararı yoktur. Yine de çok yoğun temas neticesinde karsinogenetik etkileri bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca koyunlarda Co eksikliği tedavisi sürecinde Ni'in Co ile kısmen yer değiştirebildiğinin gözlemlendiğini belirtmekte yarar vardır. Ni'in yüksek konsantrasyonlarda izole edilmiş olan RNA'da diğer bazı metallerle birlikte bulunuşu, başka hiçbir biyolojik materyalde aynı miktarlarda bulunmayışı nedeniyle özellik teşkil eder.

Sonuç olarak çalışmamızda meningiomalı hastaların tümörlerinde nikel seviyesinin glioblastomalı hastalarinkinden bariz şekilde yüksek olduğu, buna karşılık kurşun düzeylerinin istatikselsel olarak bir mana taşımadığı görülmüştür.

ÖZET

AMAÇ: Biz bu çalışmamızı santral sinir sisteminin glioblastoma ve benign meningioma olgularında kurşun (Pb) ve nikel (Ni) düzeylerini ölçmek suretiyle, söz konusu tümörlerde bu elementleri karşılaştırarak, anlam taşıyan bir benzerlik veya farklılığın olup olmadığını araştırmak amacıyla yaptık.

MATERYAL ve METOD: Bu alışma Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroşirurji servislerinde 2004 Mayıs -2005 Mayıs tarihleri arasında opere edilerek patolojik tanısı glioblastoma multiforme ve benign meningioma olarak saptanan, her grupta 20'şer hastanın bulunduğu toplam 40 hasta ile gerçekleştirildi. Eser element ölçümler AA 680 SHİMADZU marka atomik absorpsiyon spektrofotometresinde yapıldı. İstatikselsel analizler SPSS for Windows 13.0 kullanılarak yapıldı. Numerik değerşkenler için Paired Samples T

¹⁷³ K.B.Lehman, Arch.Hyg.68,421(1908)

Test, diğer değişkenler için Independent Samples Students T Test kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmamızda glioblastoma ve benign meningioma tümörlerinden elde edilen nikel ve kurşun miktarlarının bu iki tümör tipine dağılımlarına bakıldığında nikel seviyesinin meningiomalarda belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,000$). Nikel için istatikselsel anlamda oldukça güçlü bir korelasyondan bahsedilebilir. Bu bize tümör tanımlaması yapılırken etyopatogeneze katkısı olabilecek bir veri sağlayabilir. Maalesef istatikselsel verilere bakıldığında böyle belirgin bir bağıntıdan söz etmek kurşun için mümkün olmamaktadır ($p=0,817$).

SONUÇ: Yukarıdaki çalışmada kurşunun beyindeki tümörlerin etyopatogenezinde istatikselsel açıdan bir kriter olarak ele alınamayacağı görüldü. Buna karşılık nikel elementi düzeyinin meningiomalarda istatikselsel olarak anlamlı bir bağıntı gösterdiği ifade edilmiştir. Vücuttaki aşırı miktarlarının dahi metabolizmaya negatif ya da pozitif herhangi bir etkisi saptanmamış olan Nikel elementinin bu tip bir bağıntıya konu olması ilginç gelmiştir. Kandaki yüksek konsantrasyonlarıyla DNA lezyonları arasında pozitif istatikselsel bir bağıntı ortaya konmuş olsa bile, karsinogenik etkileri nasıl yaptığına dair genel kabul gören bir mekanizma henüz önerilmemiştir. Yalnızca Ni'in değil, aynı zamanda kandaki Al, Co, Pb'un da kandaki konsantrasyonlarıyla DNA hasar seviyelerinin arasında pozitif bir korelasyon olduğunu Spearman'ın dereceli korelasyon analizi göstermiştir¹⁷⁴. Yine de literatürde konu hakkında çalışmaların olmayışı güvenilir yorumlar getirebilmemize olanak tanımamaktadır. Buna rağmen bu konuda yapılacak gelecek çalışmalar için veri tabanına katkısı olacağını düşünürüz.

¹⁷⁴ Botta Celine et al., Assessment of Occupational Exposure to Welding Fumes by Inductively Coupled Plasma-Mass Spectroscopy and by the Alkaline comet Assay, Environmental and Molecular Mutagenesis 47:284-295, 2006

Kaynaklar

1. A. W. Wase, D. M. Coss, and M. J. Boyd, Arch. Biochem. Biophys. 51, 1 (1954).
2. Aksoy Kaya (Editör), Temel Nöroşirurji Türk Nöroşirurji derneği Yayınları, Ankara, 2005, cilt1.
3. Altınörs N., Gürses L., Arda N., Türker A, Şenveli A., Dönmez T., Şanlı M., Bavbek M., Caner H., Intracranial Meningiomas; analysis of 344 surgically threated cases, Neurosurg Rev.
4. Altınörs N, Baubeck M. Temel Nöroşirurji II, Ankara 1998: 213-236.
5. A.W.Church, Phil, Trans. Roy. Soc. London 159, 627 (1869).
6. Angeloglou M: A history of make-up. Studio Vista, London, 1970.
7. B.G. Malmstrom and A. Rosenberg, Advances in Enzymol. 21, 131 (1959).
8. B.L.Vallee, Advances in Protein Chem. 10, 317 (1955).
9. Beattie A D, Moore M R, Goldberg A: Tetraethyl-lead poisoning.The Lancet, July 1: 12, 1972.
10. Benli Kemal (editör), Temel Nöroşirurji, Hacettepe Üni.Yayınları, 2004.
11. Blaauw G., Blankenstein M.A., Lamberts S.W.J., Sex Steroid Receptors in Human Meningiomas, Acta Neurochr (Wien) 79:42-47, 1986.
12. Blankenstein M.A., Blaauw G., Lamberts S.W.J., Progestin and Estrogen Receptors in Human Meningioma, Clin Neuropharmacol, 7:363-367, 1984.
13. Blankenstein M.A., Berns P.M.J.J., Blaauw G., Search for Estrogen Receptors in Human Meningioma Tissue Sections with a Monoclonal Antibody Against the Human Estrogen Receptor, Cancer Res., 46:4268-4270, 1986.
14. Botta Celine et al., Assessment of Occupational Exposure to Welding Fumes by Inductively Coupled Plasma-Mass Spectroscopy and by the Alkaline comet Assay, Environmental and Molecular Mutagenesis 47:284-295, 2006

15. Burger P.C., Vogel F., Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma; Pathologic criteria and prognostic implications, *Cancer* 56:1106-1111, 1984.
16. Burger P.C., Gren S.B., Patient age, histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme, *Cancer* 5:1617-1625, 1987.
17. Burger PC, Vogel S, Gren SB et al.: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma : Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985; 56: 1106-11.
18. Browder A A, Joselow M M, Louria D B: The problem of lead poisoning. *Medicine*, 52: 121, 1973.
19. Chan RC, Thompson GB. Morbidity mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg* 60:52-60 1984.
20. Çallı C, Sezer H, Demirtaş E, Oktar N, Yüntem N. Meningiomalarda MRG bulgularının histolojik alt türler ile ilişkisinin araştırılması. *Ege Tıp Dergisi* 40:121-125, 2001.
21. C. A. MacMunn, *Phil. Trans. Roy. Soc. London* 177, 267 (1885).
22. C. Bernard, "Lecons sur effects des toxiques et medicamenteuses." Bailliere, Paris, 1857.
23. Chisolm J J: Childhood lead intoxication. *Medical Times*, 98: 92, 1970.
24. Comas Theodore C. Ve arkadaşları, Immunohistochemical staining for ganglioside GD1b as a diagnostic and prognostic marker for primary human brain tumors, *The Ohio State University, Columbus, OH 43210 (T.C.C., D.K.P., S.D.J., A.J.Y.)*
25. Cooper M: Pica. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1957.
26. Davis L, Martin J, Goldstain S.L., et al; a study of 211 patients with verified glioblastoma multiforme, *J Neurosurg* 6:33-44.
27. Dean B.L., Drayer BP, Bird R.C., et.al., Gliomas; a classification with MR imaging, *Radiology* 174: 411-415, 1990.

28. DeMonte F. Surgical treatment of anterior basal meningiomas. *Oncology* 9:83-101, 1995.
29. DeMonte F, Al-Mefty O. Tumors of Skull, Meninges, and Cranial Nerves. *Principles of Neurosurgery*. İkinci baskı. Philadelphia. Lippincott-Raven. 1999.445-468.
30. Dodge HW, Love JG, Gottlieb CM. Benign tumors at the foramen magnum. Surgical consideration. *J Neurosurg* 13:603-617, 1996 .
31. D. E. Gren, *Advances in Enzymol.* 1, 177 (1941).
32. E. Harless, *Arch. Anat.u.Physiol*, p. 148 (1847).
33. E. M. Butt, R. E. Nusbaum, T. C. Gilmour, and S. L. Didio, in "Metal-Binding in Medicine" (M. J. Seven and L. A. Johnson, eds.), p. 43. Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania, 1960.
34. Engizek T: Time dependent distribution, accumulation and loss of lead-210 in various organs of rats. *Turkish journal of Nuclear sciences*, 8 (2): 48, 1981.
35. F. Canjolle, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 19, 342 (1937).
36. Forsyth P.A., Shaw E.G., Scheithauer B.W., et. Al., Supratentorial Pilocytic Astrocytomas; a clinicopathologic, prognostic. And flow cytometry study of 51 patients, *Cancer*, 72:1335-1342, 1993.
37. Fuki M, Kitimura K, Ohgami S, Takaki T, Kinoshita K, Watanabe K, Mihara K. Radiosensitivity of meningioma analysis of five cases of highly vascular meningioma treated by preoperative irradiation. *Acta Neurochir (Wien)* 36:47-60 1977.
38. Fulham M.J., Melisi JW., Nishimiya J., et. Al., Neuroimaging of Juvenile Pilocytic Astrocytomas; an enigma, *Radiology*, 189:221-225, 1993.
39. F. R. N. Gurd, ed. "Chemical Specificity in Biological Interactions." Academic Pres, New York 1954.
40. Ferguson Sherise, Lesniak Maciej S., Percival Bailey and the Classification of Brain Tumors, *Neurosurg Focus*. 2005; 18 (4): ©2005 American Association of Neurological

Surgeons

41. G. Bertrand and M. Macheboeuf, *Compt. rend. acad. Sci.* 180, 1380, 1993 (1925); 182, 1504; 183, 5 (1926).
42. Garcia D.M., Fulling K.H., Junenile pilocytic astrocytoma of the cerebrum in adults; a distinctive neoplasm with favorable prognosis, *J Neurosurg* 63:382-386, 1985.
43. Goodwin JW, Crowley J, Stafford B, Jaeckle KA, Thowndsend JJ. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory menengiomas; a southwest Oncology Group Study. *J Neurooncol* 15:75-77, 1993
44. Gökalp Hamit Z., Erongun Uğur, *Nöroşirurji ders kitabı Mars Matbaası, Ankara, 1988.*
45. G. L. Eichhorn, in "Metal-Binding in Medicine" (M. J. Seven and L. A. Johnson, eds.), p.400. Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania, 1960.
46. Garber B, Wei E: Adaptation to the toxic effects of lead. *American Industrial Hygiene Association Journal*, November, 1972.
47. Goodman L S, Gilman A: Lead. *The Pharmacological Basis of Therapeutics, Heavy Metals*, Chap. 46:938.
48. H. A. Schroeder, *Advances in Internal Med.* 8, 259 (1956).
49. Henderson JW: *Orbital tumors*, 2nd ed. New York: BC Decker, 1980; 472-496.
50. Hilal SK., Chang CH., Sensitivity and Specificity of CT in Supratentorial Tumors, *J. Comput. Asist. Tomog.* 2:511, 1978 .
51. H. J. Koch, E. R. Smith, N. F. Shimp, and J. Connor, *Cancer* 9, 499 (1956).
52. H. M. Perry, Jr. and E. F. Perry, *J. Clin. Invest.* 38, 1452 (1959).
53. Hicks R M: Air-borne lead as an environmental toxin. *Chem – Biol. Interactions*, 4:361, 1972.
54. <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/newwhobt.htm#Neuroepithelial>
55. http://training.seer.cancer.gov/ss_module00_bbt/unit02_sec05_d_grading.html
56. <http://www.kmuh.org.tw/www/cancer/contents/Stage/Brain.pdf>

57. http://www.medcyclopaedia.com/library/topics/volume_vi_1/k/kernohan_system.aspx?s=kernohan%20classification&scope=&mode=1
58. I. H. Tipton and M. J. Cook, private communication, 1961.
59. I. H. Tipton, in "Metal-Binding in Medicine" (M. J. Seven and L. A. Johnson, eds.), p. 27. Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania, 1961.
60. I. H. Tipton, in "Metal-Binding in Medicine" (M. J. Seven and L. A. Johnson, eds.), p. 27. Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania, 1960.
61. Jaaskelainen J. Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. *Surgical*; 25:461-469, 1986 .
62. J. F. Filmer and E. J. Underwood, *Australian Vet. J.* 13, 57 (1937).
63. J. F. Speek, *J. Biol. Chem.* 178, 315 (1948).
64. J. G. Archibald, *J. Dairy Sci.* 32, 877 (1949).
65. Jones R D, Commins B T, Cernik AA: Blood lead and carboxyhaemoglobin levels in London taxi drivers. *The Lancet*, August, 12: 302, 1972.
66. . Katsetos C.D., Krishna L., Lobar pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres: I. Diagnosis and Neurology. *Clin Neuropath*, 13(6):295-305, 1994
67. Kılıç T, Peker S, Pamir N. Gamma knife ışın Cerrahisi: Tekniği, Endikasyonları, Sonuçları, Sınırları. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, 2000; 10:119-136.
68. Kleihues P, Burger P.C., Scheithauer B.W., The new WHO Classification of Brain Tumors, *Brain Pathology* 3:255-268, 1993.
69. K. B. Lehman, *Arch. Hyg.* 68, 421 (1908).
70. K. R. Drinker, L. T. Fairhall, G. B. Ray, and C. K. Drinker, *J. Ind. Hyg.* 6, 307 (1924).
71. K. Sugai, *J. Biochem. (Tokyo)* 36, 91 (1944)
72. Karak Asis Kumar ve arkadaşları , A Comparative Survival Evaluation and Assessment of Interclassification Concordance in Adult Supratentorial Astrocytic Tumors, *Pathology*

Oncology Research, Vol 6, No 1, 2000

73. Klein R: The pediatrician and the prevention of lead poisoning in children. *Pediatric Clinics of North America*, 21: 277, 1974.
74. Lamberts SWJ, Tanghe HLJ, Avezaat CJJ, et.al. Mifepristone (RU486) treatment of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:486-490 1992.
75. Lawrens E, Dixon M. Meningiomas Imaging. *Neurosurgery*. Volume I ikinci baskı McGraw-Hill. 1996:855-872
76. Louis David N., ve arkadaşları, Glioma Classification; A molecular Reappraisal, *American Journal of Pathology*, Vol. 159, No.3, September 2001
77. L. Hellermann and M. E. Perkin, *J. Biol. Chem.* 112, 175 (1935).
78. L.B Mendel and H.C. Bradley, *Am. J. Physiol.* 14, 313 (1905); 17, 167 (1906).
79. Miller R.E., Breast cancer and meningioma, *J. Surg. Oncol.* 31, 182-183, 1986.
80. M. Henze, *Z. Physiol. Chem.* 72, 494 (1911).
81. M. Kirchgessner, G. Merz, and W. Oelschlager, *Arch. Tierernähr.* 10, 414 (1960).
82. M. Kirchgessner, *Schreibe Mangelkrankh.* 6, 61, 105 (1955).
83. M. Kirchgessner, *Z. Tierphysiol., Tierernähr. Futtermittelk.* 14, 217, 270,278 (1959)
84. M. Kirchgessner, G. Mertz, and W. Oelschlager, *Arch. Tierernähr.* 10, 414 (1960).
85. Matousek J, Brodie K: Lead in air. *Varion Techtron. Atomic Absorption Application Notes.*
86. Meigs J W: Can occupational health concepts help us deal with childhood lead poisoning? *AJPH*, 62: 1483, 1972.
87. N. C. Wright and J. Papish, *Science* 39, 78 (1929).
88. N. L. Kent and R. A. McCance, *Biochem. J.* 35, 837, 877 (1941).
89. Neyzi Olcay, Ertuğrul (Yüksel) Türkan, Koç Leyla, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1984
90. Ojemann RG. Olfactory groove meningiomas. Al Mefty (ed) *Meningiomas*. New York:

raven pres, 383-393; 1991.

91. P. Dutoit and C. Zbinden, *Compt. rend. acad.sci.* 188,1628 (1929)
92. Püeschel S M, Kopito L, Schwachman H: Children with an increased lead burden. *JAMA*, 222: 462, 1972.
93. R. Berg, *Biochem. Z.* 165, 461 (1925).
94. R. J. P. Williams, *Biol. Revs. Cambridge Phil. Soc.* 28, 381 (1953).
95. R. L. Mitchell, *Soil Sci.* 60, 63 (1945).
96. R.A. Kehoe, J. Cholak, and R.W Story, *J. Nutrition* 19, 579 (1940).
97. Roy N.K., and Rossman, T. G. 1992. Mutagenesis and comutagenesis by lead compounds. *Mutat. Res.* 298:97-103
98. Salnikow Konstantin and Kasprzak Kazimiers S. *Environmental Health Perspectives.* Volume 113, number 5, May 2005
99. Schoenberg B.S., Christie B.W., Whisnau J.P., Nervous System Neoplasms and Primary Malignancies of Other Sites; the unique association between meningiomas and breast cancer, *Neurology* 25, 705-712, 1975.
100. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 20:22-39, 1957.
101. Solero CL, Giomini S, Morello G, Suprasellar and olfactory meningioma; report on a series of 153 personal cases. *Acta Neurochir (Wien)* 67: 181- 194, 1983.
102. Solon MJ, Kremer S. The role of radiation therapy in the management of intracranial meningiomas. *Int J Oncology Biol Phys* 11;675-677, 1985.
103. S. R. Stich, *Biochem. J.* 67, 97 (1957).
104. S. S. Phatak and V. N. Patwardhan, *Indian J. Sci. Ind. Research* 9A, 70 (1950).
105. Sandstead, H. H. , Zinc nutrition in the United States. *Am. J. Clin. Nutr.* 26, 1251 (1973).
106. Steiner L, Lindquist C, Steiner M. Meningiomas and gamma knife radiosurgery. *Al-*

Mefty O, ed. Meningiomas. New York: Raven Pres, 1991: 263-272.

107.T. F. Dixon, Biochem. J. 28, 86 (1935).

108.Torvik E, Pfitzer E, Kereiakes J G, Blanchard R: Long term effective half-lives for lead-210 and polonium-210 in selected organs of the male rat. Health Physics, Pergamon Press, 26: 81, 1974.

109.Uihlein A, Weyand RD. Meningiomas of anterior clinoid process as a cause of unilateral loss of vision: surgical consideration. Arch ophtalmol 49:261-270, 1953.

110.Vitale L F, Bailon A D, Folland D, Brennan J F: Oral penicillamine therapy for chronic lead poisoning in children. The Journal of Pediatrics, 83: 1041, 1973.

111.W. A. Dewar and J. M. Lenihan, Scot. Med. J. 1, 236 (1956); H. Smith, Anal. Chem. 31, 1361 (1959).

112.W. A. Seay and L. E. Demumbrum, Agron. J. 50, 237 (1958).

113.W. C. Hueper, Texas Repts. Biol. and Med. 10, 167 (1952).

114.W. D. McElroy and A. Nason, Ann. Rev. Plant Physiol. 5, 1 (1954).

115.W. E. C. Wacker and B. L. Vallee, Federation Proc. 18, 345 (1959); J. Biol. Chem. 234, 3257 (1959).

116.W. E. C. Wacker and B. L. Vallee, J. Biol. Chem. 234, 3257 (1959).

117.Wehrle P F, Brent R L, Chisolm J J, Doyle J L, Fagan E L, Finberg L, Miller R W, Nahmias A J, Thompson, G D C, Horton R J M: Lead content of paint. Pediatrics, 49: 918, 1972.

118.Yaşargil M.G., Microneurosurgery of CNS Tumors, Stuttgart New York, Georg Thieme Verlag, 134-185, 1966

119.Yaşargil MG,: Microneurosurgery of CNS tumors. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1996, 134-185

120.Ysuoka S, Okazaki H, Daube JR. Foramen magnum tumors: analysis of 57 cases of benign extramedullary tumors. J Neurosurg 49:828-838 1978.

121.Zykova A S: Zagryazneniye atmosfernogo vozdukha svintsom i ee vliyanie na zdorov'e naseleniya. Gigiena i sanit, 22(2): 12,1975.