



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BEYİN TÜMÖRLÜ HASTALARIN DOKU ÖRNEKLERİNDE
MYELİN ASSOCIATED GLİKOPROTEİN DEĞERLERİNİN
PROGNOZ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN HASTALARIN
KAN LENFOSİT-MONOSİT ORANLARI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

SEVGİ ASLI DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. TİBET KAÇIRA

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BEYİN TÜMÖRLÜ HASTALARIN DOKU ÖRNEKLERİNDE
MYELİN ASSOCIATED GLİKOPROTEİN DEĞERLERİNİN
PROGNOZ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN HASTALARIN
KAN LENFOSİT-MONOSİT ORANLARI İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

SEVGİ ASLI DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. TİBET KAÇIRA

2025-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Beyin ve Sinir Cerrahisi

Tez Sahibi : Sevgi Aslı Doğan

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Beyin Tümörlü Hastaların Doku Örneklerinde Myelin Associated Glikoprotein Değerlerinin Prognoz Üzerine Olan Etkilerinin Hastaların Kan Lenfosit-Monosit Oranları İle Karşılaştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../2025 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2025
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan 16/01/2025 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

....../....../...

.....

Sevgi Aslı Doğan

İmza

TEŞEKKÜR

Beyin ve Sinir Cerrahisi uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım ve tez çalışmamın düzenlenmesi ve yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Tibet Kaçıra'ya, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım bana her daim destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Davut Ceylan'a ve Doç. Dr. Mustafa Kaya'ya, kliniğimizin uzmanlarından özellikle Op. Dr. Nurettin Batıhan Üye'ye ve diğer uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hem servis hem yoğunbakım hem ameliyathane bölümlerinde görev yapan kıymetli hemşirelerine ve yine bu alanlardaki tüm personel arkadaşlarıma, medikal malzeme sunan firma yetkilisi arkadaşlarıma ve bugünlere gelmemde önemli bir role sahip ilkokul öğretmenim İsmail Aktürk'e ve tez yazım sürecinde yoğun desteğini hissettiğim abim Dr. Ümit Akın'a, biricik anne ve babama, tüm aileme ve manevi desteğini hep hissettiğim kedigiller ailesinin asil bir üyesi olan canım oğlum Atlas'a teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi Ash Doğan

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beyin ve Beyin Tümörleri.....	3
2.1.1. Beyin	3
2.1.2. Tümör kavramı	3
2.1.3. Beyin tümörleri.....	5
2.1.3.1. Beyin tümörlerinin kategorizasyonu.....	7
2.1.3.2. İyi huylu beyin tümörleri ile kötü huylu beyin tümörleri	9
2.1.3.3. Beyin tümörlerinin derecelerinin kategorizasyonu.....	9
2.1.3.4. Beyin tümörlerinin moleküler kategorizasyonları.....	11
2.1.4. Beyin tümörlerinde prognostik faktörler.....	13
2.2. Myelin Associated Glikoprotein (MAG)	17
2.2.1. MAG'in yapısı ve işlevi	17
2.2.2. Beyin tümörlerinde MAG'in klinik önemi ve literatürde yapılan çalışmalar	18
2.2.3. MAG ve prognostik potansiyeli	20
2.3. Lenfosit-Monosit Oranı (LMO)	21
2.3.1. Lenfosit-monosit oranı.....	21
2.3.1.1. Hematolojik parametrelerin prognostik kullanımı	21
2.3.1.2. LMO'nın inflamatuvar belirteç olarak rolü.....	22
2.3.2. Kanserlerde ve beyin tümörlerinde LMO'yu inceleyen çalışmalar	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Tarih.....	25
3.2. Çalışmanın Tipi	25
3.3. Evren ve Örneklem	25
3.4. Araştırma Soruları	26
3.5. Veri Toplama Araçları	26
3.6. Veri Toplama Yöntemi	27
3.7. Verilerin Analizi	27
3.8. Sınırlılıklar	28
3.9. Karşılaşılan Güçlükler	29
4. BULGULAR	30
4.1. Katılımcıların Demografik Bilgilerine İlişkin Bulguları	30
4.2. Değişkenlere İlişkin Ölçüm Ortalamalarının Dağılımları.....	32
4.3. Çarpıklık ve Basıklığa İlişkin Bulgular	33
4.4. Cinsiyet Değişkenine İlişkin Bulgular	34
4.5. Tümör Türlerine İlişkin Bulgular	35
4.6. GKS Skoruna İlişkin Bulgular	36
4.7. Mevcut Hastalık Sayısına İlişkin Bulgular	39
4.8. Sigara İçme Durumuna İlişkin Bulgular	41
4.9. LMO Aralığına İlişkin Bulgular	43
4.10. Değişkenlerin Korelasyonlarına İlişkin Bulgular	46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
6. KAYNAKLAR.....	53
7. EKLER.....	65
7.1. EK-1: Etik kurul kararı	65
ÖZGEÇMİŞ.....	66

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ATRX	: Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptörü
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
GBM	: Glioblastoma multiforme
GKS	: Glasgow koma skalası
KPS	: Karnofsky performans skalası
LMO	: Lenfosit-monosit oranı
MAG	: Myelin Associated Glikoprotein
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl skleroz
NgR	: Nogo reseptörü
NLO	: Nötrofil-lenfosit oranı
PET	: Ultrason ve Pozitron Emisyon Tomografisi
PLR	: Platelet-lenfosit oranı
RDW	: Kırmızı hücre dağılım genişliği
SLE	: Sistemik lupus eritematozus

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2. 1. Birincil beyin tümörlerinin dağılımıyla gliomaların alt türlerinin dağılımları	6
---	---



TABLO LİSTESİ

Tablo 4. 1. Katılımcıların demografik bilgilerinin dağılımı	30
Tablo 4. 2. Değişkenlere ilişkin ölçüm ortalamalarının dağılımı	32
Tablo 4. 3. Çarpıklık ve basıklığa ilişkin bulgular	33
Tablo 4. 4. Cinsiyet değişkenine ilişkin T testi bulguları	34
Tablo 4. 5. Tümör türü değişkenine ilişkin ANOVA testi bulguları	35
Tablo 4. 6. GKS skoruna ilişkin bulgular	36
Tablo 4. 7. Mevcut hastalık sayısına ilişkin bulgular	39
Tablo 4. 8. Sigara içme durumuna ilişkin bulgular	41
Tablo 4. 9. LMO aralığına ilişkin bulgular	43
Tablo 4. 10. Değişkenlerin korelasyonlarına ilişkin bulgular	46

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Beyin tümörleri, yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla seyredabilen heterojen bir hastalık grubudur. Tümörlerin biyolojik davranışlarını ve hastaların prognozunu belirleyen faktörlerin doğru şekilde değerlendirilmesi, klinik yönetim açısından kritik önem taşımaktadır. Myelin Associated Glikoprotein, sinir sistemi bütünlüğünün korunmasında rol oynayan önemli bir biyomolekül olup, son dönemlerde tümör progresyonu ve immün yanıtla ilişkisi araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, beyin tümörlü hastalarda Myelin Associated Glikoproteininin prognoz üzerindeki etkilerini, Lenfosit Monosit Oranı ile karşılaştırarak incelemektir.

YÖNTEM: Bu çalışmada veriler retrospektif tarama yöntemiyle, 74 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların; demografik bilgileri, tümör türü ve lokalizasyonu, Glasgow Koma Skalası skorları, mevcut hastalık durumları, sigara kullanımı, lenfosit ve monosit değerleri ile Myelin Associated Glikoprotein düzeyleri incelenmiştir. Veri toplama sürecinde dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun hastalar seçilmiş, dosya ve laboratuvar kayıtları sistematik şekilde taranarak eksiksiz veriler kaydedilmiştir. LMO değerleri lenfosit ve monosit sonuçları kullanılarak manuel olarak hesaplanmıştır. Çalışmada verilerin analizi için SPSS (26) programı kullanılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğunu kadınlar oluşturmuştur. En sık rastlanan tümör tipi metastatik tümörlerdir. Katılımcıların büyük bir bölümünde hafif düzeyde bilinç bozukluğu görülmüş, ciddi bilinç kaybı oranı düşük bulunmuştur. Komorbidite oranı yüksek, sigara kullanımı ise düşük seviyededir. Tümör boyutları ve LMO değerleri arasında geniş bir varyasyon saptanmış, bu durum bağışıklık yanıt düzeylerinde farklılıklara yol açmıştır. Cinsiyete göre hematolojik parametrelerde anlamlı fark bulunmazken, erkeklerde monosit oranlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Tümör türlerine göre lenfosit, monosit, LMO ve MAG değerlerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Bilinç düzeyine göre lenfosit düzeylerinde ve sigara kullanımına göre monosit düzeylerinde anlamlı değişimler tespit edilmiştir. LMO düzeyinin artmasıyla MAG düzeyinde azalma olduğu, yaş arttıkça tümör boyutunun küçüldüğü ve monosit düzeyindeki artışın LMO'yu düşürdüğü gözlemlenmiştir.

SONUÇ: Elde edilen bulgular ışığında, LMO'nun immün sistem aktivitesinin bir göstergesi olabileceği ve beyin tümörlü hastalarda prognoz değerlendirmesinde önemli bir rol oynayabileceği söylenebilmektedir. Ayrıca LMO ve MAG düzeylerinin hastalık süreci hakkında önemli bilgiler sunduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Beyin tümörü, lenfosit monosit oranı, myelin associated glikoprotein, prognoz

ABSTRACT

Comparison of the effects of myelin associated glycoprotein values in tissue samples with the blood lymphocyte-monocyte ratios of patients with brain tumour on prognosis

AIM: Brain tumors are a heterogeneous group of diseases that can present with high morbidity and mortality rates. Accurate evaluation of factors determining the biological behavior of tumors and patient prognosis is critically important for clinical management. Myelin Associated Glycoprotein (MAG) is a key biomolecule involved in maintaining the integrity of the nervous system, and its association with tumor progression and immune response has been investigated in recent studies. The aim of this study is to examine the effects of Myelin Associated Glycoprotein on prognosis in patients with brain tumors by comparing it with the Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR).

MATERIALS AND METHODS: In this study, data were collected retrospectively from 47 patients. Demographic information, tumor type and localization, Glasgow Coma Scale scores, comorbidities, smoking status, lymphocyte and monocyte values, and Myelin Associated Glycoprotein levels were analyzed. Patients were selected according to specific inclusion and exclusion criteria, and complete data were systematically recorded by reviewing file and laboratory records. LMR values were manually calculated using lymphocyte and monocyte results. The data were analyzed using SPSS version 26.

RESULTS: The majority of the participants were female. The most common tumor type was metastatic tumors. Most participants exhibited mild levels of consciousness impairment, while the rate of severe consciousness loss was found to be low. The comorbidity rate was high, whereas the prevalence of smoking was low. A wide variation was observed between tumor size and LMR values, leading to differences in immune response levels. No significant differences were found in hematological parameters by gender, although monocyte levels were higher in males. Significant differences were observed in lymphocyte, monocyte, LMR, and MAG values across different tumor types. Lymphocyte levels varied significantly based on consciousness level, and monocyte levels varied according to smoking status. An inverse relationship was observed between LMR and MAG levels; additionally, tumor size tended to decrease with advancing age, and an increase in monocyte levels was associated with a decrease in LMR.

CONCLUSION: In light of the findings, it can be suggested that LMR may serve as an indicator of immune system activity and may play an important role in prognosis evaluation in patients with brain tumors. Furthermore, it was concluded that LMR and MAG levels provide valuable information regarding the disease process.

Keywords: Brain tumor, Lymphocyte to monocyte ratio, myelin associated glycoprotein, prognosis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri, merkezi sinir sistemi (MSS) içerisinde gelişen ve genel olarak ciddi klinik sonuçlar doğuran malign (kötü huylu) ya da benign (iyi huylu) kitlelerdir. Beyin tümörlerinin tedavi edilmesindeki en büyük zorluk, tümörlerin çoğunun beyin dokusuna derinlemesine yerleşmiş olması ve kritik fonksiyonları etkileyebilecek bölgelerde bulunmalarıdır. Bu sebeple beyin tümörlerinin erken teşhisi, doğru tedavi planlarının oluşturulması ve hastaların prognozunun değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (Aldape ve ark., 2019). Beyin tümörlerinin prognozunu belirlemek genel olarak tümörlerin histolojik tipi, derecesi ile moleküler özellikleriyle birlikte hastaların genel sağlık durumları ve tedaviye yanıtı göz önüne alınarak yapılmaktadır (Bent ve ark., 2017). Bu kapsamda biyomarkerlerin kullanılmasının beyin tümörlerinin prognozunun daha doğru biçimlerde belirlenmesine katkı sağlayacağı söylenebilmektedir (Dash ve ark., 2010).

Myelin Associated Glikoprotein (MAG), MSS'nin miyelin kılıfının bir bileşeni olup, beyin ile omurilikteki nöronların elektriksel iletişimi için önemli bir role sahiptir. MAG, nörolojik hastalıklar ile beyin tümörleri gibi patolojik durumlarla ilişkilendirilen bir biyomarkerdir. MAG, tümör mikroçevresinde önemli bir rol oynayarak tümör hücrelerinin invazyon kapasitesini, nöronal hasarı ve inflamasyonu etkileyebilmektedir (Stadelmann ve ark., 2019). Beyin tümörlerinin prognozunda MAG'ın rolü özellikle glioblastoma gibi kötü huylu tümörlerde yapılan çeşitli çalışmalarda daha çok dikkat çekmektedir (Omuro ve Angelis, 2013; Schaff ve Mellinghoff, 2023). Bu çalışmalarda MAG seviyelerinin düşüklüğü tümör hücrelerinin daha agresif davrandığını ve kötü prognozla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Diğer önemli parametre ise Lenfosit-Monosit Oranı (LMO)'dır. LMO, bağışıklık yanıtının göstergesi olarak kullanılmakta ve genel olarak vücutta inflamasyonun varlığını ya da bağışıklık sisteminin etkinliğini yansıtmaktadır. LMO, periferik kan örneklerinde ölçülen lenfositler ile monositlerin oranlanmasıyla hesaplanmaktadır (Gu ve ark., 2016). Yüksek LMO seviyesi genel olarak vücudun kanserle savaşma kapasitesinin güçlü olduğunu gösterirken, düşük LMO seviyesi ise bağışıklık baskılamasını ve daha kötü bir hastalık prognozunu işaret etmektedir (Shi

ve ark., 2016). Beyin tümörlerinde LMO, tümörlerin immünolojik özellikleri ile tedaviye olan yanıtları belirlemede kullanılmaktadır. MAG ile LMO, beyin tümörlerinin prognostik değerlendirilmesinde çeşitli biyolojik süreçlere ışık tutmaktadır. MAG, nöronal hasar ile miyelin stabilitesinin korunmasıyla ilişkiliyken LMO, inflamasyon ile bağışıklık yanıtının bir yansımasıdır (Wang ve ark., 2023).

Bu çalışma kapsamında beyin tümörlü hastaların MAG'ın prognoz üzerine olan etkilerinin LMO ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Her iki biyomarkerin bir arada kullanılmasının, beyin tümörlerinin prognozunun daha doğru bir biçimde tahmin edilmesi ve tedavi süreçlerinin iyileştirilmesi açısından önemli bir fırsat sunacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin ve Beyin Tümörleri

Bu bölümde beyin, tümör, beyin tümörleri ve beyin tümörlerinde prognostik faktörler kapsamlı olarak incelenmiştir.

2.1.1. Beyin

Sinir sistemi yapısal ve işlevsel özellikleri dikkate alındığında MSS ile çevresel sinir sistemi olmak üzere iki ana bölümde incelenmektedir (Ludwig ve ark., 2017). MSS'yi beyin ile omurilik oluşturmaktadır. Beyin, kafatası aracılığıyla korunurken, omurilik ise omurga kemikleri aracılığıyla korunmaktadır. Beyin omurilik sıvısı, beyin ventriküllerinde konumlanan koroid pleksus yapısı tarafından üretilerek beyin ve omuriliğin çevresinde yer alır. Beynin ana bölümleri; serebrum, ara beyin (diensefalon), beyincik (serebellum) ve beyin sapıdır. Ara beyin; talamus, hipotalamus, epitalamus, subtalamus ve pretectum gibi yapılardan oluşmaktadır. Beyin sapında omurilik soğanı (medulla oblongata), köprü (pons) ve orta beyin (mezensefalon) yapıları bulunmaktadır. Beyin ve omurilikte bulunan sinir hücreleri yani nöronlarla birlikte; glial hücreler, oligodendrositler, ependim hücreleri ve meninks (beyin zarları) gibi çeşitli destekleyici hücre ve dokular da yer alır (Shier ve ark., 2018).

2.1.2. Tümör kavramı

Tümörler, bireylerin vücutlarındaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde ve anormal biçimlerde büyümesi sonucu oluşan kitle ya da lezyonlardır. Tümörlerin gelişimleri ve davranışları genel olarak biyolojik faktörler, genetik faktörler, çevresel faktörler ve bağışıklık sisteminden kaynaklı faktörlerin karmaşık etkileşimlerinden etkilenmektedir. Tümör kavramı “neoplazm” olarak da ifade edilmektedir. Bu terim yeni doku büyümesi olarak da nitelendirilmektedir (Polat ve Güngen, 2021). Oluşum ve yayılma özelliklerine bağlı olarak tümörler, benign yani iyi huylu ve malign yani kötü huylu olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. İyi huylu tümörler genel olarak bireylerin vücutlarının belirli bir alanında büyüyen, çevre dokulara yayılım göstermeyen ve nispeten hayati bir tehlike oluşturmayan kitlelerdir. Malign tümörler,

invaziv büyüme özelliği göstererek çevre dokuları etkiler ve metastaz oluşturarak vücudun diğer bölgelerine yayılma potansiyeline sahiptir (Saranya ve ark., 2021). Tümörler benign tümörler, malign tümörler ve premalign tümörler olmak üzere üç sınıfta verilebilmektedir. Benign tümörler genel olarak yavaş büyüyen, kapsülle çevrili ve metastaz oluşturmeyen tümör sınıfıdır. Bu tümör çeşidi cerrahi müdahaleler ile kolay bir biçimde çıkarılabilmektedir. Ayrıca benign tümörlerinin tekrar etme olasılıkları da daha düşüktür. Benign tümörlere örnek olarak başlıca Lipom ve Miyom verilebilmektedir (Raghavendra, 2012). Malign tümörler, kontrolsüz bir biçimde büyüyen, çevre dokulara invazyon yapan ve metastaz yapma potansiyeline sahip olan tümör sınıfıdır. Bu tümör çeşitleri kanser olarak da nitelendirilmekte ve genel olarak hayati riskleri bulunmaktadır. Malign tümörlere örnek olarak başlıca; Karsinom, Sarkom ve Lenfoma verilebilmektedir (Jiang ve ark., 2015). Premalign tümörler ise henüz malignite kazanmamış ancak zaman içerisinde malign yapıya dönüşme riskleri bulunan tümör sınıfıdır. Premalign tümörlere başlıca Adenomatöz polipler örnek olarak verilebilmektedir (Jain, 2013).

Tümörlerin oluşum süreçleri hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve bölünmesiyle başlamaktadır. Normal süreçte hücreler yaşlanmakta ve ölmektedir. Ayrıca hücrelerin ölürken yeni hücreler oluşturduğu da bilinmektedir. Ancak bazı durumlarda bu durum dengeli bir şekilde yürütülememekte ve anormal hücrelerin birikimine neden olur. Bunun neticesinde meydana gelen anormal hücre kümeleriyle tümörler oluşmaktadır (Kim ve ark., 2011). DNA onarım sistemlerinin bozulması da mutasyon birikimine sebep olmaktadır. DNA metilasyonları ile histon modifikasyonları gibi çeşitli epigenetik değişiklikler de gen ekspresyonunu etkileyen ve tümörlerin gelişimine sebep olan faktörlerdir. Bireylerin sigara kullanması, aşırı düzeylerde radyasyona maruz kalması, kimyasal maddelere maruziyet, enfeksiyonlar (HPV, EBV gibi) ve diyet uygulamaları gibi çeşitli faktörler de tümör riskini artıran unsurlar arasındadır (Khokhar ve Sharma, 2022).

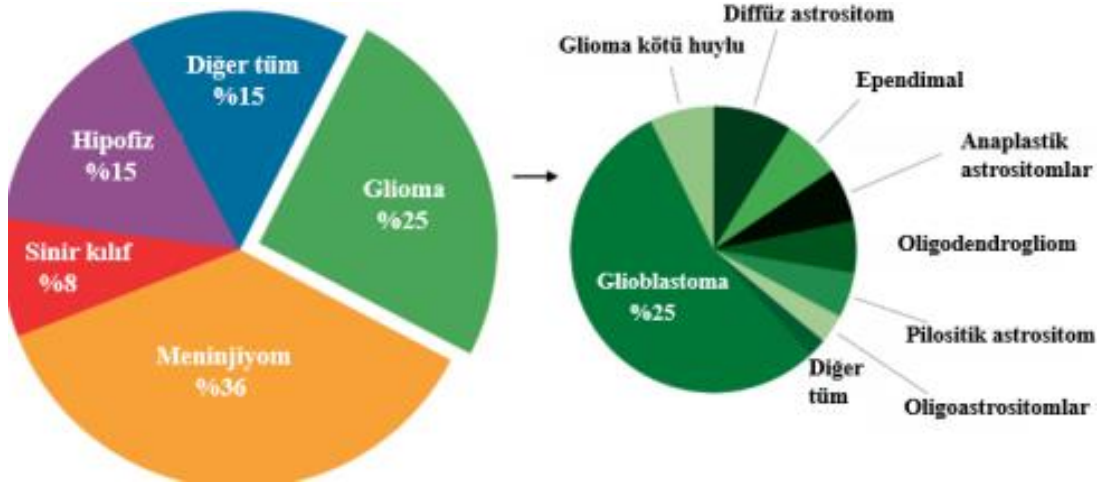
Sonuç olarak tümörlerin hem biyolojik sistemleri hem de klinik çıkarımları açısından karmaşık yapılı ve çok boyutlu oldukları söylenebilmektedir. Sağlık alanında tanı ve tedavi teknolojilerinin ilerlemesi, tümörlerle ilgili farkındalığı artırabilirken aynı

zamanda hastaların sağlık durumlarını da iyileştirme potansiyeli sunabilmektedir. Tümör biyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi; erken tanının konulabilmesi ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi bakımından da yadsınamaz öneme sahiptir.

2.1.3. Beyin tümörleri

Beyin tümörleri, beyinde ya da onu vreleyen bölgelerde hücrelerin anormal biçimde çoğalmasıyla meydana gelir. Bu durum bireylerin nörolojik mekanizmalarında aksamalara sebep olmakta ve bireylerin yaşamlarını tehdit edebilmektedir (Agravat ve Raval, 2021).

Kanada’da her gün ortalama 27 kişiye beyin tümörü tanısı konulduğu bildirilmektedir (Canadian Cancer Society, 2024). Beyin tümörleri; denge bozuklukları, işitme problemleri, kişilik değişimleri, tekrarlı bağ ağrıları, konuşma bozuklukları, sürekli olan yorgunluk ve sebebi olmayan bulantılar gibi çeşitli belirtiler ile kendini göstermektedir. Beyin tümörlerinin tanı ve tedavi süreçleri son derece karmaşıktır. Yapılan araştırmalara göre beyin tümörleri, çocukluk dönemi hastalıkları arasında ikinci sırada yer alırken; 50 yaş ve üzeri bireylerde ise diğer organlardan beyne metastaz yapmış kanserlerle birlikte üçüncü sırada görülmektedir. Beyin tmrl hastaların hayatta kalmaları ile rastlanılan rahatsızlıkları; yaşa, tümörün büyüklüğüne, tümörün tipine ve performans durumuna göre değişkenlik göstermektedir (İlçe ve ark., 2010). American Cancer Society (2024) raporunda ise ABD’deki 24.530 kişide malign tümörü teşhisi yapıldığı ve MSS tümörlerinin küresel prevalansının beş yılda 771.110 vaka olduğu bildirilmiştir. Bütün MSS tümörlerinin küresel insidansıysa 100.000 kişi/yıl başına 3.9’dur. Bütün kanserlerin yaklaşık %2’sini oluşturan birincil beyin tmrleriye MSS tümörlerinin yaklaşık %75’ini oluşturmaktadır (Noveron ve ark., 2021). Genel olarak deri ve iç organları kapsayan dokularda meydana gelen metastatik tümörler olan ikincil beyin tümörleri de MSS tümörlerinin yaklaşık %50’lik bir kısmını oluşturmaktadır (Yapıcıer, 2020). şekil 2.1’de birincil beyin tümörlerinin dağılımıyla gliomların alt tiplerinin dağılımları verilmiştir (Nilsson ve ark., 2018).



Şekil 2. 1. Birincil beyin tümörlerinin dağılımıyla gliomaların alt türlerinin dağılımları (Nilsson ve ark., 2018'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Şekil 2.1'den de görüldüğü gibi sırasıyla meninjiyom (%36), glioma (%25), hipofiz ve diğer tümörler (%15) ve sinir kılıf (%8) tümörlerinin görüldüğü söylenebilmektedir. Birincil intrakraniyal tümörlerden olan meninjiyom, hipofiz ve gliom tümörleri sıklıkla görülen tümör türleridir (Nilsson ve ark., 2018). MSS tümörleri diğer tümörlere oranla yetişkin bireylerde, bebek ve çocuklara kıyasla daha az görülmektedir. Yetişkinlerde en yaygın görülen beyin tümörleri arasında meninjiyom, gliom ve hipofiz adenomları öne çıkmaktadır. Çocuklarda ise sıklıkla pilositik astrositomlar ile medulloblastoma tümörleri görülmektedir (Neill, 2016).

Beyin tümörleri, beyin hücrelerinin düzensiz ve kontrolsüz olarak çoğalması sonucu ortaya çıkan hastalıklar grubudur. Beyin tümörleri iyi ve kötü huylu olmak üzere iki grupta ele alınmaktadır. İyi huylu tümörler, bireylerin vücutlarındaki diğer bölgelere yayılım göstermeyen ve genel olarak yavaş büyüyen tümör çeşidiyken kötü huylu tümörler, bireylerin vücutlarındaki diğer bölgelere yayılım gösteren ve genel olarak hızlı büyüyen tümör çeşitleridir (Bouchet ve ark., 2022). Beyin tümörlerinin belirtileri tümörlerin büyüklüklerine, bulundukları bölgelere ve tiplerine göre değişmektedir. En sık görülen belirtiler ise; bulantı, görme bozuklukları, baş ağrıları, kusma, denge bozuklukları, nöbetler, konuşma bozuklukları ve yürüme bozukluklarıdır. Beyin tümörleri genel olarak beyin görüntüleme teknikleri ile teşhis edilmekte ve teşhisin ardından tümörün tipi ve evresine bağlı olarak çeşitli tedavi planları oluşturulmaktadır (Gesaka ve ark., 2024). Beyin tümörlerinin oluşmasını etkileyen çeşitli faktörler

bulunmaktadır. Bunlar başlıca; bireylerin aşırı düzeylerde radyasyona maruz kalması, bazı kalıtsal hastalıklar, çeşitli kimyasallara aşırı maruziyet ve bazı virüsler olarak verilebilmektedir. Beyin tümörlerinin oluşmadan engellenebilmesi için tıp literatüründe kesin bir öneri bulunmamaktadır. Ancak bireylerin beyin tümörü oluşumunu etkileyen faktörlere dikkat etmesi sonucunda riskin azaltılması sağlanabilmektedir (Badr ve ark., 2020). Beyin tümörlerinin tedavilerinde son dönemlerde önemli çalışmalar ve geliştirmeler yapılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda geliştirilen yeni tedavi tekniklerinin beyin tümörü hastalarının yaşam sürelerini ve yaşam kalitelerini artırdığı söylenebilmektedir (Badza ve Barjaktarovic, 2020).

2.1.3.1. Beyin tümörlerinin kategorizasyonu

İnsanların kafatası alanları oldukça küçüktür ve kanser bölgelerinin büyümesi sonucunda bireylerin yaşamı risk altına girmektedir. Bu durum bireylerin kafa içi basıncını artırmakta ve beyin bölgelerine kan akışının azalmasına sebep olmaktadır. Kan akışındaki azalma sonucu beyne gelen oksijen azalmakta ve sinir hücreleri fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Böylece hücrelerde dejenerasyon başlamaktadır (Michinaga ve Koyama, 2015). Hücrelerdeki dejenerasyonlar iki biçimde gerçekleşebilmekte ve buna etki eden tümörler birincil ve ikincil beyin tümörleri olarak iki kategori altında incelenmektedir. Birincil beyin tümörleri genel olarak beyne yakın çevre dokularda meydana gelen tümörlerdir. Bu tümörler MSS’de ya da beyin temel yapısının çevre dokularında oluşmaktadır. Birincil beyin kanserleri de glia ya da ilgili öncüllerden kaynaklanmakta ve genel olarak glioma olarak sınıflandırılmaktadır (Zülch, 2012). Gliomalar, başlangıçta iyi huylu olabilirken zaman içerisinde kötü huylu olabilen birincil tümörlerdir. Ayrıca karışık gliomlar, astrositomlar ve ependimomlar gibi çeşitli tipleri de beyinde oluşabilmektedir. İkincil beyin tümörlerini ise vücudun başka bir yerindeki kanserin yayılarak beyne ulaşması oluşturur. Birincil ve ikincil beyin tümörleri 150’den fazla farklı türde beyin tümörüne yol açmaktadır (Mohammed ve Ani, 2021). DSÖ’ye göre dokuz tip tümör çeşidi bulunmaktadır. Bunlar; astrositik tümörler, oligodendrogial tümörler, ependimal tümörler, miks gliyal tümörler, embriyonal tümörler, diğer nöronal ve karışık nöronal-gliyal tümörler, meningeal tümörler, lenfomalar ve hematopoetik tümörler ve germ

hücreli tümörlerdir (Söylemezoğlu ve ark., 2022). Astrositik tümörler, astrosit olarak nitelendirilen beyin hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Diffüz astrositom, anaplastik astrositom ve glioblastom örnek olarak verilebilmektedir. Oligodendrogliyal tümörler, oligodendrosit olarak isimlendirilen hücrelerden gelişmektedir ve oligodendrogliom ile anaplastik oligodendrogliomlar bu grupta yer almaktadır (Atallah ve ark., 2024). Ependimal tümörler, ependim hücrelerinden kaynaklanmakta ve ependimom ile anaplastik ependimom gibi çeşitleri içermektedir. Miks gliyal tümörler, hem astrosit hem de oligodendrosit özellikleri taşıyan tümörlerdir (Mu ve Dahmouh, 2023). Oligoastrositomlar örnek olarak verilebilmektedir. Embriyonal tümörler, embriyonik hücrelerden gelişen ve hızlı büyüyen tümörlerdir. Medulloblastom, embriyonal tümörler ile pineoblastomlar bu grupta yer almaktadır. Diğer nöronal ve karışık nöronal-gliyal tümörler, gangliogliom ile ganglionörom gibi tümörleri içermektedir (Komori, 2024). Meningeal tümörler ise beyin zarlarından kaynaklanan meningiomları kapsamaktadır. Lenfomalar ile hematopoetik tümörler, MSS’de görülen primer lenfomalar ile diğer hematopoetik tümörlerdir. Germ hücreli tümörler, germ hücrelerinden gelişen germinomlar ve teratomları içermektedir. (Abdali ve ark., 2024).

Grade 2 astrositomlar, düşük dereceli gliomalarken, Grade 3’ler ise yüksek dereceli ya da anaplastik astrositomlardır. Oligodendrogliomalar ise beynin oligodendrositlerinden ya da glial öncü hücrelerinden kaynaklanan bir çeşit gliomadır. Oligoastrositomalar, glial hücre temellidir. Ayrıca bu tür, astrositom ile oligodendrogliomun karmaşık görünümü olan beyin kanseri alt kümesi olarak da nitelendirilmektedir (Laquintana ve ark., 2009). Bu glial hücreler, nöronların aktivitelerini izole etmekte ve fonksiyonlarının düzenlenebilmesi amacıyla işlevlerini yürütmektedir. Metastatik beyin tümörleriye çeşitli organlarda oluşan ve zaman içerisinde beyne etki eden tümör çeşididir. İkincil beyin tümörleri, kanser hücreleri içermektedir ve kötü huyludurlar. Genel olarak ikincil beyin tümörleri ani bir şekilde büyümekte ve anormal hücreler içermektedirler (Zülch, 2012). Bu evredeki tümörler, ilaçlar ya da ameliyat ile kontrol altına alınamadığı için kötü huylu tümörü bulunan vakalara radyasyon tedavisi uygulanmaktadır. Ancak bu noktada beyin bölgelerindeki anormal hücrelerin erken evrelerde teşhisinin yapılması ve en uygun tedavilerin

uygulanmasıyla ilgili tümörlerin ameliyat ile alınabileceği de söylenebilmektedir (Shai ve ark., 2008).

2.1.3.2. İyi huylu beyin tümörleri ile kötü huylu beyin tümörleri

Beyin tümörlerinin oluşum sebepleri kesin olarak bilinmemektedir. Ancak tümörlerin oluşmasında; yaş, radyasyona maruziyet, genetik faktörler, değişken sonuçlara bağlı olan stres gibi çeşitli risk faktörlerinin beyin tümörlerinin oluşmasında etkili olduğu bilinmektedir. Tümörler genel olarak başlangıç evresinde iyi huylu olarak nitelendirilmektedirler (Faline ve Lee, 2018). İyi huylu tümörler yayılım göstermeyen, çevre dokulara girmeyen ve hafif etkilenmiş hücrelerdir. İyi huylu tümörler cerrahi müdahaleler sonucunda tamamen bertaraf edilebilmektedir ve bu tümörler tekrar oluşmamaktadır. Ancak kötü huylu tümörler özellikle son aşamada çevre dokulara sızmakta, bu dokulara zarar vermekte ve kalıcı hasarlar ile şiddetli ağrılara sebep olmaktadır (Merchant ve ark., 2010).

2.1.3.3. Beyin tümörlerinin derecelerinin kategorizasyonu

Beyin tümörleri genel olarak büyüme hızlarına ve tedavi ardından yeniden büyüme olasılıklarına göre derecelendirilmektedirler. Beyin tümörlerinin sınıflandırılmasına yönelik ilk rapor 1863 yılında Rudolf Virchow tarafından yayımlanmıştır (Virchow, 1863). Günümüzde tıp literatüründe kullanılan bazı ifadeler ise Percival Bailey ile Harvey Cushing tarafından 1926 yılında tanımlanmıştır (Baily ve Cushing, 1926). 1949 yılında ise James Watson Kernohan, Robert Floyd Mabon, Harold John Svien ve Alfred Washington Adson tarafından beyin tümörlerinin sınıflandırılmasında farklı bir konsept önerisi sunulmuştur (Kernohan ve ark., 1949). DSÖ temelinde beyin tümörlerinin ilk kez gruplandırılması 1979 yılında Klaus Joachim Zülch, Alexey Pavlovich Avtsyn, Robert O. Barnar, Jean Marie Brucher, Kenneth M. Earle, Rudolf Fankhauser, Yoshio Ishida, Adam Kunicki, Jose Enrique Olvera Rabiela, Lucien J. Rubinstein ve Leslie Harold Sobin tarafından yapılmıştır (Zülch ve ark., 1979). Beyin tümörlerinin sınıflandırılmasında alternatif bir görüş bildiren St. Anne Mayo gruplandırma şeması ise 1988 yılında Claude Daumas Duport, Bruno Scheithauer, John O'Fallon ve Patrick Kelly tarafından literatüre kazandırılmıştır. DSÖ, beyin tümörlerinin sınıflandırılmasında 1993 yılında ikinci baskısını, 2000 yılında üçüncü

baskısını ve 2007 yılında da dördüncü baskısını yayımlamıştır (Kleihues ve ark., 2012; Kleihues ve Cavenee, 1997; Louis ve ark., 2007). DSÖ tarafından oluşturulan sınıflandırma kitapları, uluslararası bir grup bilim insanının iş birliğiyle, MSS tümörleri odağında geliştirilmiştir. DSÖ tarafından sinir sistemi tümörlerinin gruplandırılması ise çok boyutlu neoplazmalar arasında değişkenlik gösteren malignite ölçeği esas alınarak derecelendirme şemasını içermektedir (Louis ve ark., 2007). Şekil 2.5’de DSÖ (2021) tarafından glial tümörlerin hem histolojik hem de moleküler özellikler dikkate alınarak oluşturduğu sınıflandırılma verilmiştir. Gliomaların alt tipleri; Astrositomalar, Oligodendrogliomalar, Ependimomlar ile Glenomalar ve Koroid Pleksus Tümörleridir. Astrositomlar alt tipinde Grade 1, Grade 2, Grade 3 ve Grade 4, Oligodendrogliomlar alt tipinde; Grade 2 ile Grade 3, Ependimomlar alt tipinde; Grade 1, Grade 2 ve Grade 3 histolojik derecelendirmesi yapılmıştır (Torp ve ark., 2022). Gliomaların histolojik derecelendirmesi hücrelerin morfolojik özelliklerine, hücre büyümesine, nekroz ve kanama gibi özelliklere göre yapılmaktadır. Grade 1 (Benign); tümör hücreleri az farklılaşmış, sınırlı invazyon gösteren ve yavaş büyüyen türlerdir. Grade 2 (düşük dereceli); hücreler daha farklılaşmış ancak hala yavaş büyüyen tümörlerdir. Grade 3 (Anaplastik); hücreler daha atipik, hızlı bölünen ve daha agresif tümörlerdir. Grade 4 (yüksek dereceli); oldukça hızlı bir şekilde büyümekte ve en malign özellikleri taşıyan tümörlerdir (Preusser ve ark., 2022). DSÖ sınıflandırma sistemi, tedaviye verilen yanıtı ve hastalıkların sonuçlarının tahmin edilmesi için kullanılan çeşitli kriterlerin bir kombinasyonudur. Tümör derecesini etkileyen faktörler arasında; hastanın yaşı, nörolojik durumu, tümörün bulunduğu bölge, klinik semptomlar, görüntüleme bulguları, cerrahi çıkarılma oranı, çoğalma hızı göstergeleri ve genetik değişiklikler yer almaktadır (Louis ve ark., 2016). Grade 1 tümörler en az kötü huylu olan ve yavaş büyüyen tümör çeşitleridir. Ancak bu noktada birinci derece tümörlerin bile tedavi edilmemesi sonucunda bireyler için yaşamsal açıdan tehlikeli olduğu söylenebilmektedir. Grade 2 tümörler ise Grade 1 tümör gruplarına göre biraz daha hızlı büyüyen, çevre dokuları istila eden ve anormal mikroskobik görünüme sahip olan tümör çeşitleridir. Grade 2 tümörler aynı zamanda Grade 3 ya da daha yüksek bir tümör olarak tekrarlayabilmektedir (Yersal ve Barutca, 2014). Bazı Grade 2 tümörleri (oligoastrositomalar, astrositomlar ve oligodendrogliomlar gibi) daha yüksek

maligniteye ilerleme eğilimindedirler. Grade 3 tümörler ise kötü huylu tümörler grubundadır. Grade 3 tümörleri, tekrarlama riski yüksek olan çeşittir ve çoğu Grade 3 tümürlü vakada adjuvan radyasyon ya da kemoterapi alınmaktadır (Kraybill ve ark., 2010). DSÖ'ye göre Grade 4 tümörler, en kötü huylu tümör çeşitleridir ve tümörü çevreleyen normal dokuların tamamına yayılma eğilimleri vardır (Choi ve Ro, 2021).

2.1.3.4. Beyin tümörlerinin moleküler kategorizasyonları

Düşük dereceli gliomun histopatolojik tanısı, mikroskopik ölçekte morfolojik süreklilikle, güvenilir immünohistokimyasal belirteçlerin yer almaması sebebiyle oligoastrositomların, oligodendrogliomların ve astrositomların ayırt edilmesinde ciddi belirsizliklere yol açmıştır. Son dönemlerde sınırlı olan genetik değişiklikler içeren klasik histopatolojilerin klinik gereksinimleri karşılamaması sonucunda DSÖ tarafından 2016 yılında yapılan raporda hem fenotiplerin hem de genotiplerin öneminden bahsedilmiştir. Bu durum sonucunda gliomaların tespit edilmesinde yeni bir bakış açısı sunulmuş olmaktadır (Louis ve ark., 2016). DSÖ tümörlerin kötü huylu ya da iyi huylu olduğunun mikroskop aracılığıyla histolojik özelliklerine odaklanarak göstermek amacıyla derecelendirme sistemi geliştirmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda aynı ya da benzer histolojik özellikleri olan gliomaların çeşitli moleküler ya da genetik bilgileri olabileceği tespit edilmiş ve genotiplerin gelişmiş tedavi yöntemlerinin seçilmesiyle yaygın gliomun daha iyi prognostik kategorizasyonuna izin verdiği görülmüştür (Florian ve Şuşman, 2018). Ayrıca bu raporda bahsi geçen genomik belirteçlere ek olarak moleküler tanı olgusu, klasik gliomların derecelendirilmesi ve daha fazla moleküler biyobelirteçleri içermesi sebebiyle immünohistokimyasal analizlerin teşvik edilmesini ve daha kesin patolojik alt tiplerin ve daha iyi prognostik tahminlerde bulunulmasında katkı sağlayacağını bildirmiştir. Ortaya konulan bu bilgiler ışığında moleküler özellikler, yeni tanı sınıflarının oluşturulabilmesi amacıyla 2016 kılavuzunda verilmiştir (Park ve ark., 2017). DSÖ 2016 raporunda, gliomaların tanı ve derecelendirilmesinde genetik ve moleküler belirteçlerin önemine vurgu yapılmış, klasik histopatolojik sınıflamanın yetersizliği nedeniyle daha detaylı moleküler analizlerin gerekliliği belirtilmiştir (Louis ve ark., 2016). Ancak, 2016 yılında yapılan bu sınıflama, genetik ve moleküler faktörlerin daha ayrıntılı bir şekilde ele alınmasına ihtiyaç duyduğundan, DSÖ'nün 2021 kılavuzunda

bu konu daha derinlemesine geliştirilmiştir. 2021 raporunda, daha önce bahsedilen genetik ve moleküler analizlerin yanı sıra, gliomaların moleküler alt tiplerinin daha detaylı sınıflandırılması sağlanmıştır (Louis ve ark., 2021). Bununla birlikte, genetik belirteçlerin ve biyomarkerların klinik pratiğe entegrasyonu konusunda önemli adımlar atılmıştır. Özellikle gliomaların moleküler alt tiplerinin kesin belirlenmesinin, tedavi yöntemlerinin kişiselleştirilmesinde ve prognoz tahminlerinin doğruluğunun artırılmasında büyük rol oynayacağı vurgulanmıştır (Prajapati ve Kannaujia, 2022). Bu gelişmeler, 2016 kılavuzunda önerilen moleküler biyomarkerlerin daha geniş bir şekilde ele alınıp, klinik uygulamalarda daha somut bir yer edinmesini sağlamıştır. DSÖ 2021 raporunda bu sınıflandırmaların daha dinamik bir şekilde evrildiği, yeni moleküler testlerin ve teknolojilerin kullanıma sunulduğu, ayrıca immünohistokimyasal analizlerin güncel bulgular ışığında daha fazla teşvik edildiği gözlemlenmiştir. Bu sayede, gliomaların tanı ve tedavisinde daha doğru ve etkin yöntemler geliştirilmesi amaçlanmıştır (Louis ve ark., 2021). DSÖ (2021) sınıflamasında MSS tümörleri; IDH mutasyonlu gliomlar ve IDH mutasyonu taşımayan gliomlar olarak gruplandırılmıştır. Tümörler IDH mutasyonu kapsamında iki grup altında (oligodendrogliomalar ve astrositomlar) ele alınmıştır. Oligodendrogliomalar grubunda Grade 2’de; 1p/19q kodelesyonu ve TERT promotör mutasyonu genetik özelliklerinin olduğu bildirilmiştir. Bu iki genetik özellik Grade 2 oligodendrogliomaların prognozu ve tedaviye yanıtını belirlemek için kritik bir öneme sahiptir. Grade 3’de ise; anaplastik özelliğin, yüksek mitotik indeksin ve CDKN2A/B homozigot delesyonu özelliğinin olduğunu bildirmiştir. Bu özellikler Grade 3 oligodendrogliomanın kötü huylu ve agresif olduğunu, tedaviye daha direçli ve daha hızlı ilerleyen bir tümör olduğunu göstermektedir. Bu tür tümörler, tedavi edilmedikleri takdirde daha hızlı büyüebilmekte ve daha zor tedavi edilebilmektedir. Astrositomlar grubundaki derecelendirme ise; Grade 2, Grade 3 ve Grade 4 olarak gruplandırılmıştır. Grade 2 astrositomlarda ATRX kaybı ile TP53 mutasyonu, düşük dereceli tümörlerdir. Bu özellikler tümörün hücrel düzeninde bozulmalara sebep olabilmekte ancak tümörler genellikle daha yavaş büyümekte ve tedaviye duyarlı olmaktadır. Grade 3 astrositomlarda ATRX kaybı, TP53 mutasyonu, anaplastik özellikler ile yüksek mitotik indeksle karakterizedir. Bu özellikler tümörün daha hızlı büyüdüğünü ve daha agresif olduğunu göstermektedir. Grade 4 astrositomlarda ATRX

kaybı, TP53 mutasyonu ve CDKN2A/B homozigot delesyonu, en agresif ve tedaviye dirençli tümörlerdir. Bu tümörler çok hızlı büyümekte ve tedaviye genel olarak zorlu bir şekilde yanıt vermektedir. Bu genetik değişiklikler, astrositomaların prognozunun ve tedaviye yanıtının anlaşılmasında kritik öneme sahiptir. IDH wild type, glioblastoma tümör hücrelerinin IDH geninin iki normal kopyasını içerdiği ya da tümör hücrelerinin normal miktarlarda IDH proteini ürettiğini ifade etmektedir. DSÖ (2021) sınıflamasına göre bu grupta görülen genetik değişiklikler kromozom 7 kazancı, kromozom 10 kaybı, CDKN2A/B homozigot delesyonu, TERT promotör mutasyonu, ATRX'in korunması ve EGFR amplifikasyonudur. Kromozom 7 kazancı; EGFR gibi büyüme faktörlerinin artması ve hücre büyümesinin hızlanmasıdır. Kromozom 10 kaybı; tümör baskılayıcı genlerin kaybolması ve hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıdır. CDKN2A/2B homozigot delesyonu; hücre döngüsünü düzenleyen genlerin kaybı ve tümörün malignitesinin artmasıdır. TERT promotör mutasyonu; telomerazın aşırı üretimi, hücrelerin yaşlanmasını engellemekte ve sınırsız bölünmeyi teşvik etmektedir. ATRX'in korunması; bu genin işlevinin kaybolmaması ancak diğer genetik özelliklerin farklılık göstermesi gerekmektedir. EGFR amplifikasyonu; büyüme sinyallerinin aşırı duyarlı hale gelmesi ve tümörün agresifliğinin artmasıdır. Bu genetik değişiklikler, glioblastomanın çok hızlı büyüyen, tedaviye dirençli ve kötü prognozlu bir tümör olduğunu göstermektedir (Tıbbi Genetik Dergisi, 2023).

2.1.4. Beyin tümörlerinde prognostik faktörler

Beyin tümörlerinde prognostik faktörler genel olarak hastalığın seyrini, tedaviye yanıtı ve hasta sonuçlarının öngörülmesini sağlamaktadır. Beyin tümörlerinde prognostik faktörler; klinik faktörler, tümöre ilişkin faktörler, cerrahi ve tedavi faktörleri, moleküler ve genetik faktörler, radyolojik ve görüntüleme bulguları ile diğer faktörlerdir (Faline ve Lee, 2018). Klinik faktörler arasında hastaların yaşları, nörolojik performans durumları ve cinsiyet verilebilmektedir. Hastaların genel durumlarının değerlendirilmesi için Karnofsky Performans Skalası (KPS) gibi ölçekler kullanılabilmektedir (Frappaz ve ark., 2021). Ayrıca bazı tümör türlerinde cinsiyet değişkeni farklı prognozların görülmesinde etkili olabilmektedir. Tümörlere ait faktörler; tümör tipi, tümör derecesi, tümörün bulunduğu bölge (konumu) ile tümör boyutu ve yayılımıdır (Eisenhofer ve ark., 2012). Glioblastom gibi yüksek dereceli

malın tümörler genel olarak kötü prognozluurlar. DSÖ sınıflandırmasına göre düşük dereceli tümörler daha iyi prognoz göstermektedirler (Kim ve ark., 2010). Beyindeki kritik bölgelerde bulunan tümörler cerrahi operasyonlar ya da çeşitli tedavi yöntemlerinin uygulanmasını kısıtlayabilmektedir. Büyük ve yayılım göstermiş tümörler genel olarak kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Cerrahi ve tedavi faktörleri; cerrahi rezeksiyonun kapsamı, radyoterapi ve kemoterapiye yanıt olarak verilebilmektedir. Tümörlerin total rezeksiyonları daha iyi sonuçlarla ilişkilidir (Velazquez ve ark., 2017). Tedaviye iyi yanıt veren tümörlerde prognoz daha iyidir. Moleküler ve genetik faktörler başlıca; genetik mutasyonlar ve ATRX kaybı olarak verilebilmektedir. IDH1/IDH2 mutasyonları genel olarak daha iyi prognozla ilişkilendirilirken, EGFR amplifikasyonu ile PTEN mutasyonları ise genel olarak kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (Tomaszkova ve ark., 2024). Metile olmuş MGMT promotörü, kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedir. Oligodendrogliomlarda, 1p/19q kodelesyonu daha iyi prognoz göstermektedir. ATRX kaybında daha iyi klinik seyir görülebilmektedir (Kinslow ve ark., 2023). Beyin tümörlerinde prognostik biyobelirteçler hastalığın seyrini, tedaviye yanıtı ve sağkalımın öngörülmesinde kritik bir öneme sahiptir. Bu biyobelirteçler, hastaların kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasında kullanılmaktadır (Haynes ve ark., 2014). Prognostik biyobelirteçler moleküler ve genetik biyobelirteçler, hücresel ve protein biyobelirteçler ile radyomik ve metabolik biyobelirteçler olmak üzere üç kategori altında verilebilmektedir. Moleküler ve genetik biyobelirteçler arasında MGMT promotör metilasyonu, ATRX mutasyonları ve TERT promotör mutasyonları verilebilmektedir (Yang ve ark., 2021). 1p/19q kodelesyonu, 1p ile 19q kromozomlarının birlikte kaybı olarak nitelendirilmekte ve oligodendrogliomlarda sık görülmektedirler. Bunlar kemoterapi ile radyoterapiye daha iyi yanıtla, daha uzun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresiyle ilişkilendirilmektedir (Hu ve ark., 2016). Anaplastik oligodendrogliomlarda tedavi stratejilerinin planlanmasında kullanılmaktadır. IDH1/IDH2 mutasyonları, izositrat dehidrojenaz enzim genlerindeki mutasyonlar olarak nitelendirilmekte ve düşük dereceli gliomalar ile anaplastik gliomalarda görülmektedirler (Lombardi ve ark., 2020). Daha iyi prognoz, tedaviye yanıt ve uzun sağkalım sürelerini öngörebilmektedirler. DSÖ tümör sınıflandırmasına göre alt gruplara ayrılmasında önemlidirler. Temozolomid kemoterapisine yanıtı artırır ve

daha uzun sağkalımla ilişkilidir. Ayrıca bunlar glioblastom tedavisinde kemoterapi kararlarını da desteklemektedirler (Yu ve ark., 2020). TERT promotör mutasyonları, telomeraz reverse transkriptaz genindeki mutasyonlardır ve glioblastom, anaplastik astrositom gibi yüksek dereceli gliomalarda görülmektedirler. Genel olarak kötü prognozla ilişkilendirilmekte ve agresif tümörlerde görülmektedirler (Olympios ve ark., 2021). Hücresel ve protein biyobelirteçler; Ki-67 proliferasyon indeksi ve Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) amplifikasyonlarıdır. Ki-67 proliferasyon indeksi, hücre bölünmesini gösteren protein belirteçidir ve yüksek Ki-67 indeksi, tümör agresifliği ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Histopatolojik değerlendirmeler esnasında tümörlerin büyüme hızlarının belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (Warth ve ark., 2014). EGFR amplifikasyonu, epidermal büyüme faktörü reseptörünün aşırı ekspresyonudur ve genel olarak glioblastomlarda görülmektedirler. Bunlar kötü prognoz göstergesidir ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinde potansiyel biyobelirteçlerdir (Saadeh ve ark., 2018). Radyomik ve metabolik biyobelirteçler radyomik özellikler ile Laktat ve Kolin seviyeleridir. Radyomik özellikler, görüntüleme tekniklerinden elde edilen veriler ile tümör karakterizasyonu olarak nitelendirilmekte, tümör heterojenliğini belirlemekte ve tedaviye yanıtı öngörmek amacıyla kullanılmaktadır. Laktat ve kolin seviyeleri, manyetik rezonans spektroskopiyile ölçülen metabolik biyobelirteçlerdir. Ayrıca laktat seviyelerinin yüksek olması kötü prognozu işaret etmekteyken kolin artışı ise yüksek hücresel aktiviteyle maligniteyi işaret etmektedir (Shaikh ve ark., 2020). Biyobelirteçler; yaş, cerrahi rezeksiyon kapsamı, tümör derecesi gibi klinik faktörlerle incelendiğinde hasta sonuçları daha doğru öngörülebilmektedir. Biyobelirteçler, tedaviye uygun hastaların seçilmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulabilmesi açısından önemlidir. Ayrıca hem genel sağkalım hem de yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik tedavi stratejilerinde rehberlik sağlamaktadırlar (Shah ve ark., 2024). DSÖ'nün beyin tümörleri sınıflandırmalarında moleküler sınıflandırmalar, temel bir bileşen olarak verilebilmektedir (Louis ve ark., 2021).

Beyin tümörlerinin histopatolojik ve moleküler özellikleri, tümörlerin tipinin, malignitesinin, prognozunun ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde önemlidir. Histopatolojik özellikler arasında; tümör tipi ile derecesi, derecelendirme ve histolojik

inceleme bulunmaktadır. Gliomlar en yaygın görülen beyin tümörlerindendir ve glial hücrelerden türemektedir (Jansen ve ark., 2010). Gliomlar, glioblastom, anaplastik astrositom, oligodendrogliom gibi çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır. Astrositomlar genel olarak beyin ve omurilikte başlamaktadır ve düşük dereceli astrositomlar daha iyi prognoz gösterirken, yüksek dereceli astrositomlar kötü prognoza sahiptirler. Oligodendrogliomlarda ise daha az malign, daha iyi prognoz gösteren tümörler sıklıkla 1p/19q kodelesyonunda bulunmaktadır (Perry ve Wesseling, 2016). Ependimomlar, ependimal hücrelerden kaynaklanmakta ve genel olarak omurilikte bulunmaktadır (Bertero ve ark., 2022). Tümörler dört kategori altında derecelendirilmektedir. Tümörler dört grup altında derecelendirilmektedir. Bunlar; Grade 1, Grade 2, Grade 3 ve Grade 4'tür. Grade 1'ler yavaş büyüyen, düşük maligniteli tümörlerdir. Pilositik astrositom örnek olarak verilebilmektedir. Grade 2'ler düşük dereceli ancak lokal invazyon yapabilen tümörlerdir. Düşük dereceli astrositomlar örnek olarak verilebilmektedir. Grade 3'ler anaplastik, yüksek maligniteye sahip tümörlerdir. Anaplastik astrositom örnek olarak verilebilmektedir. Grade 4'ler en yüksek maligniteye sahip, hızlı yayılan tümörlerdir. Glioblastom örnek olarak verilebilmektedir (Klimstra ve ark., 2010). Histolojik incelemelerde mitotik aktivite, nekroz ve vasküler proliferasyon önemlidir. Yüksek mitotik aktivite, tümörlerin malignitelerinin göstergesidir. Glioblastomlar gibi yüksek dereceli tümörlerde nekroz ve anormal kan damarı oluşumu sıklıkla görülmektedir (Fuchs ve ark., 2020). Moleküler özellikler genetik mutasyonlar ve anomaliler, genetik markerlar ile moleküler profiling ve genomik analizlerdir. Genetik mutasyonlar ve anomaliler; IDH1/IDH2 mutasyonları, EGFR amplifikasyonu, 1p/19q kodelesyonu ve TP53 mutasyonlarıdır (Arcella ve ark., 2020). IDH1/IDH2 mutasyonları, iskemi ile hipoksiye bağlı metabolik değişikliklere sebep olmaktadır ve bu mutasyonlar genel olarak düşük dereceli gliomlar ile anaplastik astrositomlarla ilişkilidir. Ayrıca daha iyi prognoz göstermektedir (Zhou ve Wahl, 2019). EGFR amplifikasyonu, glioblastom gibi yüksek dereceli gliomlarla ilişkilidirler ve kötü prognoza işaret etmektedirler. Oligodendrogliomlarda 1p/19q kodelesyonu daha iyi prognozla ilişkilidir ve kemoterapiye yanıtın artmasını desteklemektedir. TP53 mutasyonları, glioblastomlarda ve astrositomlarda sık görülmektedirler. Ayrıca TP53, hücre sel onarım ile apoptoz sistemlerinde de önemli bir rol oynamaktadır (Hacısalıhoğlu ve

ark., 2017). Genetik markerlar; MGMT metilasyonu ve BRAF mutasyonudur. MGMT (O-6-metilguanin-DNA metiltransferaz) metilasyonu, kemoterapiye ve özellikle temozolomid gibi ajanlara daha iyi yanıt göstermektedir. Glioblastomda, MGMT metilasyonu genel olarak iyi prognozla ilişkilendirilmektedir (Woo ve ark., 2019). BRAF mutasyonu özellikle pilositik astrositomlarda görülmekte ve bu tümörler daha iyi prognoz göstermektedir. Moleküler profiling ve genomik analizler; DNA metilasyon profiling ve yeni nesil dizileme'dir. DNA metilasyon profiling, DNA metilasyon haritalaması ve beyin tümörlerinin moleküler sınıflandırılması amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle glioblastomda metilasyon profilleri tedaviye yanıt ile prognoz hakkında bilgi verebilmektedir (Trisolini, 2020). Yeni nesil dizileme, tümörlerin genetik yapılarının daha kapsamlı incelenmesini sağlamak ve kişiselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulmasında kullanılmaktadır. Derecelendirme, tümör tipinin malignite derecelerini belirlemekte ve tedavi stratejileri üzerinde etkili olmaktadır. Yüksek dereceli tümörler genel olarak daha agresif tedaviler gerektirmektedir (Cronin ve Ross, 2011). IDH mutasyonları, MGMT metilasyonu ile 1p/19q kodelesyonu gibi moleküler profiller tedavilere yanıtı ve hastaların prognozlarının öngörülmesinde önemli role sahiptirler. Ayrıca genetik testler de tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesinde kullanılmaktadır (Siegal, 2016).

2.2. Myelin Associated Glikoprotein (MAG)

Bu bölümde MAG'in yapısı ve işlevi, beyin tümörlerinde MAG'in klinik önemi ve literatürdeki çalışmalar ve MAG ile Prognostik potansiyeli kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.

2.2.1. MAG'in yapısı ve işlevi

MAG, MSS ile periferik sinir sisteminde miyelin kılıfında yer alan bir hücre yüzeyi glikoproteinidir. Miyelinleşme sürecinde ve sinir hücrelerinin korunmasında önemli rol oynamaktadır. Miyelin kılıfının stabilitesini sağlamada ve nöron-miyelin etkileşimlerini düzenlemede kritik bir işlevi bulunmaktadır (Butt ve Salem, 2015).

MAG, sinyalizasyon proteinleri ailesinde bulunan Immunoglobulin süper aile sınıfına ait hücre yüzeyi molekülleridir. MAG yaklaşık 100 kDa ağırlığında bir

glikoproteindir. MAG'in dış kısmında beş immünoglobulin benzeri domainler bulunmaktadır (Bashir, 2011). Lipid çift katmanında hidrofobik transmembran bölgesi bulunmaktadır ve hücre içi sinyal iletişime katılan sitoplazmik kuyruk içermektedir. Ayrıca MAG, glikozilasyonla modifiye edilmiş bir proteindir ve bu durum protein-protein etkileşimleri için kritik bir öneme sahiptir (Rasband ve Macklin, 2012). MAG proteini, MAG geniyle kodlanmakta ve insanlarda bu gen, kromozom 19q13 lokusunda yer almaktadır (Jonquieres ve ark., 2016). MAG'in iki temel izotipi vardır (L-MAG ile S-MAG) ve bunlar alternatif profillemeye yoluyla oluşmaktadır (Quarles ve ark., 2023). L-MAG'ler daha uzun sitoplazmik kuyruk içermekte ve genel olarak MSS'de bulunmaktadır. S-MAG'ler ise daha kısa sitoplazmik kuyruk içermekte ve genellikle çevresel sinir sisteminde bulunmaktadır. Her iki form da hücre içi sinyal iletişim ile miyelin-akson ilişkilerinde çeşitli roller üstlenmektedir (Raasakka ve Kursula, 2020). MAG, miyelinleşme süreci ile nöronal fonksiyonların korunmasında farklı rollere sahiptir. Bunlar; Miyelin stabilitesi, nöron-miyelin etkileşimleri, miyelinleşmenin düzenlenmesi, nörotrofik destek ve sinir rejenerasyonunun inhibisyonudur (Nave ve Werner, 2014). MAG, miyelin kılıfını stabilize eden moleküllerden bir tanesidir ve miyelin kılıfı, aksonların elektriksel iletkenliğini artırmaktadır. Bu yapı MAG ile daha dayanıklı hale gelmektedir. MAG, miyelin üreten hücreler ile aksonlar arasında bağlayıcı bir göreve sahiptir ve aksonların miyelin kılıfıyla uyumlu bir biçimde çalışmasını sağlamaktadır. MAG, miyelin üretiminin başlatılması ile sürdürülmesi amacıyla gereklidir (Nave ve Werner, 2014; Stadelmann ve ark., 2019; Nave ve Werner, 2021).

2.2.2. Beyin tümörlerinde MAG'in klinik önemi ve literatürde yapılan çalışmalar

MAG, miyelin kılıfının bir bileşeni olarak MSS'de akson-miyelin etkileşimleri ile sinir rejenerasyonunun düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir (Holasek, 2023). Beyin tümörlerinde MAG özellikle tümör mikroçevresinde inflamasyon, miyelin bozuklukları ile aksonal dejenerasyon süreçlerinde etkin olabilmektedir. Buna ek olarak nörodejenerasyonun hızlanması, sinir dokusu hasarı ve tümör progresyonu ile ilişkili sistemlerde yer alabilmektedir (Hu ve ark., 2023).

MAG, miyelinleşmiş sinirlerde bulunan ve akson-miyelin etkileşimlerini düzenleyen önemli bir hücre yüzeyi glikoproteinidir. Tümör mikroçevresinde MAG'in işlevleri; miyelin stabilitesi, aksonal bütünlük, bağışıklık yanıtının düzenlenmesi ve kanser hücrelerinin davranışları üzerindeki etkilerden oluşmaktadır (Margiotta, 2023). Tümör mikroçevresindeki MAG'in en temel rolü; miyelin stabilitesi ve tümör baskısı, nöron-miyelin etkileşimlerinin bozulması, aksonal dejenerasyon ile rejenerasyon inhibisyonu ve inflamasyon ile bağışıklık düzenleyici rolüdür. Beyin tümörleri özellikle glioblastoma gibi hızlı büyüyen tümörler, çevredeki normal dokular üzerinde fiziksel ve biyokimyasal baskılar oluşturmaktadır. Bu süreçlerde; MAG'in miyelin stabilitesini koruma işlevi azalabilmekte, tümör büyümesi sonucunda miyelin kılıfı bozulabilmekte ve MAG ekspresyonu baskılanabilmektedir. Bu durum sinir hasarı ile nörolojik bozuklukları hızlandırmaktadır (Tang ve ark., 2024; Bizen ve Takebayashi, 2025). MAG, akson ile miyelin arasında koruyucu bir köprü görevi üstlenmektedir. Beyin tümörleri çevresinde bu bağlantılar zayıflamakta ve bu durum sinir iletiminin aksamasına sebep olmaktadır. Özellikle tümör invazyonunun olduğu bölgelerde MAG düzeylerinin azalması, nörodejenerasyonla ilişkilendirilmektedir (Querol ve ark., 2023). MAG, MSS'de aksonal rejenerasyonu baskılayan moleküllerden birisidir. Beyin tümörlerinde aksonal hasarlar yaygın olarak görülmekte ve MAG'in baskılayıcı etkisiyle hasar gören sinirlerin iyileşmesi sınırlanabilmektedir (Zheng ve Tuszynski, 2023). Glioblastoma gibi malign tümörlerde bu süreçler nörolojik semptomların kötüleşmesine de neden olabilmektedir. Tümör mikroçevresindeki inflamasyon ile bağışıklık hücrelerinin aktiviteleri, MAG'in bağışıklık modülatörü işlevini etkilemektedir. MAG, bağışıklık hücrelerini baskılayarak ya da aktive ederek tümör mikroçevresindeki bağışıklık yanıtını değiştirebilir. Ayrıca MAG, bağışıklık sistemi hücrelerinin tümör hücrelerini tanımasını engelleyebilmekte ya da tümörün büyümesine etki edebilmektedir (Zhang ve ark., 2024; Fan ve ark., 2024). Kanser hücrelerinin davranışı üzerinde de etkileri bulunmaktadır. Bazı kanser hücreleri, miyelin yapısına bağlanarak tümör mikroçevresine adapte olabilmekte ve bu bağlanmada doğrudan ya da dolaylı bir rol oynayabilmektedir. Özellikle glioma hücrelerinin miyelin çevresindeki yayılımını da etkileyebilme özelliği vardır. Metastatik kanser hücreleri beyinde yeni mikroçevreler oluştururken MAG'in varlığı miyelin yapılarının bütünlüğünü bozabilmekte, metastatik hücrelerin miyelin

etkileşimleri ile yayılma hızları etkilenebilmektedir (Zhou ve ark., 2023; Faisal ve ark., 2022).

Beyin tümörlerinde MAG düzeyleri, miyelin hasarı ile tümörün invazivliğinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir (Liu ve ark., 2022). Düşük MAG seviyeleri daha agresif tümör fenotipleriyle ilişkilendirilmektedir. MAG'in rejenerasyon inhibitör etkisinin tersine çevrilmesi beyin tümörlerinde sinir dokularının korunmasına katkı sağlayabilmektedir (Gasparini, 2022). MAG, beyin tümörlerinin mikroçevresinde miyelin stabilitesinden bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesine kadar farklı işlevler üstlenir. MAG'in ekspresyon düzeylerindeki değişiklikler; tümör progresyonu, miyelin hasarı ve nörolojik semptomların şiddetiyle doğrudan ilişkilidir. MAG, klinik uygulamalarda hem hastalığın seyri hakkında bilgi veren bir prognostik belirteç hem de tedaviye yönelik potansiyel bir hedef olarak değerlendirilebilmektedir (Stino ve ark., 2023; Ambrosius ve ark., 2020).

2.2.3. MAG ve prognostik potansiyeli

MAG'in prognostik potansiyeli miyelin bütünlüğünün korunması, sinir rejenerasyonu ile tümör mikroçevresindeki rolü kapsamında incelenmektedir.

Beera ve ark. (2018) çalışmasında glioblastomada MAG ekspresyonunun tümör ilerlemesine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda MAG'in düşük düzeyde ekspresyonu, glioblastoma gibi agresif tümörlerde yaygın olarak gözlemlendiği ortaya konulmuştur. Ayrıca çalışmada bu durumun tümör hücrelerinin çevresel dokulara invazyonunu kolaylaştırabileceği bildirilmiştir.

GBM gibi yüksek dereceli malignitelerde düşük MAG seviyeleri kısa sağkalımlarla ilişkilidir. MAG'in yüksek seviyelerde ekspresyonu tümör invazyonunu sınırlandırarak hastaların progresyonsuz sağkalım sürelerini artırabilmektedir (Beera ve ark., 2018). Alzheimer ile Parkinson hastalıklarında MAG seviyelerinin azalması nöronal hasarın artması ve hastalığın hızlı ilerlemesiyle ilişkilendirilebilmektedir (Zhu ve ark., 2021). MAG seviyeleri radyoterapi ile kemoterapi gibi tedavilerin etkinliğini

yansıtılabilmektedir. Tedavi esnasında miyelin stabilitesinin korunması tedaviye bağlı nörolojik toksisiteleri azaltabilmekte ve tedaviye yanıtı iyileştirebilmektedir (Rajabally, 2011; Orazio ve ark., 2017).

2.3. Lenfosit-Monosit Oranı (LMO)

Bu bölümde LMO, kanserlerde LMO'nun prognostik kullanımı, beyin tümörlerinde LMO ve literatürde yapılan çalışmalar kapsamlı olarak incelenmiştir.

2.3.1. Lenfosit-monosit oranı

İnflamatuar durumlarda lenfosit düzeylerinde azalma gözlemlenebilir. Bu düşüş, genellikle lenfositlerin apoptoza uğraması ya da inflamasyonun etkisiyle lenfatik organlara yeniden yönlendirilmesiyle ilişkilendirilmektedir. Lenfosit sayısındaki azalma, aynı zamanda inflamasyon sonrası kötü klinik gidişat ve uzun vadede yetersiz fonksiyonel iyileşme ile bağlantılı olabilir. Lenfosit-Monosit Oranı (LMO), inflamatuvar yanıtın hızlı ve pratik bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanıyan bir parametredir. LMO, tam kan sayımı sonuçlarına göre lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Bu oran, sistemik inflamasyonun düzeyi ve bağışıklık sisteminin genel durumu hakkında önemli bilgiler sunmaktadır (Dizdar ve ark., 2022). Yüksek LMO düzeyleri, genellikle olumlu bir prognozla ilişkilendirilir ve etkin bir bağışıklık yanıtı ile düşük düzeyde inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilir. Düşük LMO ise kötü prognozla ilişkilendirilmekte ve immünosupresyon, kronik inflamasyon ya da artmış monosit aktivitelerini işaret edebilmektedir. LMO son dönemlerde ateroskleroz gelişimi, pankreas, baş ve boyun kanserleri, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli durumlarda incelenebilmekte ve bu oran yeni bir biyobelirteç olarak da verilebilmektedir (Bolayır, 2018).

2.3.1.1. Hematolojik parametrelerin prognostik kullanımı

LMO ve diğer hematolojik parametrelerin prognostik amaçla kullanımı; enfeksiyon hastalıkları, onkolojik durumlar, kardiyovasküler rahatsızlıklar ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli klinik alanlarda giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Tam kan sayımı gibi hematolojik göstergeler, inflamatuvar süreçler ve bağışıklık yanıtı hakkında değerli bilgiler sağlayan etkili araçlardır. Nötrofil-Lenfosit Oranı (NLO),

inflamatuvar yanıtın düzeyini yansıtan bir parametre olup, artan NLO değerleri genellikle kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Bu oran; özellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve sepsis gibi klinik durumlarda dikkate değer bir rol oynamaktadır (Stafaniuk ve ark., 2020). Platelet-Lenfosit Oranı (PLR) ise, inflamasyonun yanı sıra trombotik eğilimleri de yansıtır; yüksek PLR değerleri başta kanser ve kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere çeşitli durumlarda prognostik bir belirteç olarak değerlendirilmektedir (Islam ve ark., 2024).

LMO'nun prognostik kullanım alanları başlıca; kanser, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon, sepsis ve otoimmün hastalıklardır. Kanserlerde LMO, tümör mikrosite bağışıklık yanıtını değerlendirmektedir. Düşük LMO, malignitelerde kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (Mizuno ve ark., 2019; Kinoshita ve Goto, 2021).

2.3.1.2. LMO'nun inflamatuvar belirteç olarak rolü

LMO, inflamasyonla ilişkili enfeksiyon hastalıkları, maligniteler, kardiyovasküler rahatsızlıklar ve otoimmün bozukluklar gibi çeşitli klinik durumlarda önemli bir yere sahiptir. Lenfositler ise, adaptif bağışıklık sisteminde görev alan beyaz kan hücreleri arasında yer almaktadır. Lenfositlerin sayılarındaki azalma, immünsupresyon ya da kronik inflamatuvar durumları gösterebilmektedir (Islam ve ark., 2024). Monositler ise doğal bağışıklık sisteminin önemli bileşenleridir ve monosit sayısının artması, inflamasyon ve doku hasarlarıyla ilişkili olabilmektedir. LMO, lenfositler ve monositler arasında dengeyi yansıtarak inflamatuvar durumların ciddiyeti ve süreleri hakkında bilgi sağlayabilmektedir (Ogle ve ark., 2016). Düşük LMO, yüksek inflamatuvar yük, immünsupresyon ya da kötü prognoz göstergesi olabilmektedir. Buna ek olarak yüksek LMO ise daha düşük inflamasyon düzeylerini ve genel olarak iyi prognozu işaret edebilmektedir (Gao ve ark., 2021). Kanser ile tümör mikrositesi, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılmaktadır. Kanser ve tümör mikrositesinde düşük LMO, artan tümör yükü ile kötü prognozla ilişkilendirilmektedir ve özellikle meme, kolorektal, akciğer ve hematolojik kanserlerde prognostik bir belirteç olabilmektedir (Zhou ve ark., 2021). Lenfositlerin tümör hücrelerine karşı bağışıklık yanıtlarında merkezi bir rol oynaması ve monositlerin tümör

mikroçevresinde inflamasyonu artırması LMO'nun önemini artırmaktadır (Huo ve Yang, 2024). Kardiyovasküler hastalıklarda monositler, aterosklerotik plakların oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. LMO'nun düşük olması, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü gibi durumlarda kötü prognozun bir göstergesi olabilir. Ayrıca, düşük LMO seviyeleri yüksek inflamasyon düzeylerini ve olumsuz klinik sonuçları yansıtabilir (Pamukçu ve ark., 2010). LMO, enfeksiyonun ciddiyeti ile sepsis mortalitesini değerlendirmede kullanılmakta ve düşük LMO, artan ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmektedir (Çaltekin ve Gökçen, 2020).

2.3.2. Kanselerde ve beyin tümörlerinde LMO'yu inceleyen çalışmalar

Kanselerde LMO, tümör mikroçevresi, sistemik inflamasyon ve bağışıklık yanıtıyla ilişkili olduğu için prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebilmektedir (Gu ve ark., 2016). Lenfositler, tümör hücrelerine karşı bağışıklık yanıtının temel bileşenleridir ve yüksek lenfosit seviyeleri güçlü bir bağışıklık yanıtı ile daha iyi prognozu işaret edebilmektedir (Wang ve ark., 2016). Tümör mikroçevresinde makrofajlara dönüşen monositler, tümör büyümesi ile metastazı teşvik eden inflamatuvar süreçleri artırabilmektedir. Yüksek monosit düzeyleri genel olarak kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (Hourani ve ark., 2024). Düşük LMO ise bağışıklık baskılanması ve artmış inflamasyonu göstermekte ve bu sebeple çeşitli kanser türlerinde kötü prognoz göstergesi olabilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda kanser türlerinde LMO'nun prognostik rolü incelenmiştir (Guo ve ark., 2017; Lung, 2020; Rittler ve ark., 2015; Porrata ve ark., 2012).

Guo ve ark. (2017) çalışmalarında metastatik kolorektal kanser hastalarında LMO'nun prognostik değerlerinin incelenmesini amaçlamıştır. Araştırma bulguları, düşük LMO seviyelerinin artmış tümör yükü, kısa hastalıksız sağkalım süresi ve düşük genel sağkalım ile ilişkilendirildiğini göstermiştir. Buna ek olarak çalışmada LMO'nun düşük olmasının tümör progresyonunu hızlandırdığı da bildirilmiştir.

Templeton ve ark. (2014) çalışmalarında tümörlerde LMO'nun prognostik rolünün sistematik bir araştırmasının yapılmasını amaçlamıştır. Araştırma bulguları LMO seviyesi yüksek olan hastalarda genel sağkalımın genellikle daha uzun olduğunu,

hastaliksız sağkalım açısından ise LMO'nun hastalığın nüks etme olasılığını tahmin etmede etkili bir parametre olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmada ayrıca, çeşitli kanser türlerinde dşek LMO seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve özellikle kolorektal, akciğer ve meme kanseri gibi solid tümörlerde LMO'nun bağımsız bir prognostik belirteç olarak önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır.

Literatürde hematolojik tümörlerde LMO'nun prognostik değerlerinin incelenmesine yönelik çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Kars ve ark., 2023; Templeton ve ark., 2014).

Beyin tümörleri, prognozu kötü ve heterojen bir grup maligniteyi içermektedir. Özellikle glioblastom gibi yüksek dereceli tümörlerde, bağışıklık sistemi ile inflamasyonun tümör mikroçevresindeki rolü oldukça fazladır (Lauko ve ark., 2022).

Berghoff ve ark. (2017) alışmalarında yüksek dereceli glioma hastalarında LMO ile diğer inflamatuvar belirteçlerin prognozdeki rolünün incelenmesini amaçlamıştır. Çalışma sonucunda dşek LMO yüksek dereceli gliomalarda görülmüş ve bu oranın dşek olmasının daha agresif tümör biyolojisi ve kötü tedavi yanıtıyla ilişkili olduğu, aynı zamanda da lenfosit sayısının dşek olmasının, immünsupresyon ile hastalığın progresyonunu destekleyen bir faktör olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca alışmada LMO'nun glioma alt türlerinin risk sınıflandırmasında yardımcı olabileceği bildirilmiştir.

Templeton ve ark. (2014) alışmalarında preoperatif LMO'nun prognostik rolünün incelenmesi amacıyla meta analiz yapmıştır. Çalışma sonucunda dşek preoperatif LMO'nun genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu ve preoperatif dönemde LMO'nun dşek olmasının kötü prognoz ile agresif hastalık seyrinin göstergesi olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca çalışmada preoperatif LMO'nun farklı kanser türlerinde önemli bir prognostik belirteç olduğu ve verrahiden önce hastaların prognozlarının öngörülmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Tarih

Çalışma Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi'nde, 09.06.2024-24.02.2025 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın Etik Kurul Kararı Ek 1'de verilmiştir.

3.2. Çalışmanın Tipi

Yapılan çalışma, kesitsel ve analitik bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmada, beyin tümörlü hastalarda Myelin Associated Glikoprotein (MAG) düzeylerinin prognoz üzerindeki etkileri ile Lenfosit Monosit Oranı (LMO) arasındaki ilişki karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Araştırma, mevcut hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi yoluyla gerçekleştirilmiş olup, veri toplama aşamasında hastaların; demografik bilgileri, tümör türleri, tümör lokalizasyonları, Glasgow Koma Skalası (GKS) skorları, mevcut hastalık durumları, sigara içme alışkanlıkları ve laboratuvar bulguları analiz edilmiştir. Bu bağlamda çalışmada herhangi bir müdahale yapılmadan, mevcut veriler üzerinden ilişkisel analizler yapılarak değişkenler arasındaki olası korelasyonlar ve farklılıklar araştırılmıştır. Böylece hem MAG düzeylerinin hem de LMO değerlerinin hasta prognozuna etkisi istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve klinik sonuçlar ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

3.3. Evren ve Örneklem

Bu çalışmanın evrenini, belirli bir zaman aralığında beyin tümörü tanısı almış ve tedavi sürecinde izlenmiş hastalar oluşturmaktadır. Çalışmanın örnekleme ise belirlenen kriterlere uygun olan ve tam veri setine ulaşılabilen 74 hastadan oluşturulmuştur. Örneklem sürecinde, çalışma kriterlerini karşılayan hastalar basit rastgele yöntem kullanılarak seçilmemiş, mevcut kayıtlar içerisinde tam evren taraması yöntemiyle belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda Myelin Associated Glikoprotein (MAG) düzeyleri ve Lenfosit Monosit Oranı (LMO) değerleri ölçülmüş, bu parametrelerin prognozla olan ilişkisi analiz edilmiştir. Örneklem dahil edilme kriterleri şu şekilde sıralanmaktadır;

1. Beyin tümörü tanısının histopatolojik olarak doğrulanmış olması,

2. Hastalara ait tam kan biyokimya verilerinin eksiksiz bulunması,
3. Klinik ve demografik bilgilerin kayıt altına alınmış olmasıdır.

Yapılan çalışmaya gerekli verileri eksik olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.4. Araştırma Soruları

Çalışmanın amacının etkin bir şekilde ortaya konulabilmesi için belirli araştırma soruları oluşturulmuştur. Çalışmanın araştırma soruları şu şekilde sıralanmaktadır;

1. Cinsiyet ile yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG arasında anlamlı bir farklılık var mıdır?
2. Tümör türleri ile yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG arasında anlamlı bir farklılık var mıdır?
3. GKS skoru ile yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG arasında anlamlı bir farklılık var mıdır?
4. Mevcut hastalık sayısı ile yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG arasında anlamlı bir farklılık var mıdır?
5. Sigara içme durumuyla yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG arasında anlamlı bir farklılık var mıdır?
6. LMO aralığına göre yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG arasında anlamlı bir farklılık var mıdır?
7. Yaş, tümör boyutu, lenfosit, monosit, LMO ve MAG arasındaki ilişki nasıldır?

3.5. Veri Toplama Araçları

Bu çalışmada veri toplamak amacıyla hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada hastaların demografik ve klinik bilgileri (yaş, cinsiyet, mevcut hastalık durumu, sigara kullanımı gibi) Hasta Bilgi Formu ile elektronik hasta kayıt sisteminden temin edilmiştir. Hastalara ait patoloji ve tanı raporları (beyin tümörlerinin türü, tümör lokalizasyonları) patoloji raporları üzerinden kaydedilmiştir. Hastaların bilinç düzeylerini değerlendirmek için tıbbi kayıtlarda yer alan GKS skorları kullanılmıştır. Lenfosit ve monosit sayıları, biyokimya laboratuvar raporlarından alınmıştır. Bu veriler kullanılarak hastaların Lenfosit Monosit Oranı

(LMO) hesaplanmıştır. MAG düzeyleri, biyokimya laboratuvarında Sandwich Elisa Metodu ile MAG Elisa kitleri kullanılarak elde edilmiştir. Tüm veriler standart veri toplama formlarına işlenmiş, eksik veya hatalı kayıtlar çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmada kullanılan tüm bilgiler gizlilik ilkelerine uygun olarak toplanmış ve analiz edilmiştir.

3.6. Veri Toplama Yöntemi

Bu araştırmada veriler, retrospektif tarama yöntemi kullanılarak toplanmıştır. Çalışma kapsamına alınan 74 hastaya ait demografik bilgiler, tümör türü ve lokalizasyonu, Glasgow Koma Skalası (GKS) skorları, mevcut hastalık durumları, sigara içme alışkanlıkları, laboratuvar bulguları (lenfosit ve monosit değerleri) ve Myelin Associated Glikoprotein (MAG) düzeyleri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelenmiştir. Ayrıca çalışmada kullanılacak olan dokular ameliyat sırasında patoloji için doku örneği alınırken, örneğin bir kısmının ependorf tüplerine konulmasıyla toplanmıştır. Daha sonra bu doku örnekleri hastanenin biyokimya laboratuvarında -80 derecede buzdolabında saklanmıştır. Saklanan örneklerden Sandwich Elisa Metodu ile MAG Elisa kitleri kullanılarak doku MAG değerlerine ulaşılmıştır. Veri toplama sürecinde ilk olarak araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun hastalar belirlenmiştir. Ardından hasta dosyaları ve laboratuvar kayıtları sistematik bir şekilde taranmış, eksiksiz ve güvenilir veriler çalışma formuna kaydedilmiştir. Lenfosit Monosit Oranı (LMO) hastaların laboratuvar sonuçlarından alınan lenfosit ve monosit değerleri kullanılarak manuel olarak hesaplanmıştır. Toplanan tüm veriler doğrulama amacıyla ikinci bir göz tarafından kontrol edilerek analiz sürecine hazır hale getirilmiştir. Veri toplama süreci boyunca hasta gizliliğine ve etik ilkelere titizlikle uyulmuştur.

3.7. Verilerin Analizi

Bu çalışmada elde edilen verilerin analizi, SPSS (26.0) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin analizinde izlenen yöntemler şu şekilde sıralanabilmektedir;

1. Demografik ve klinik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%) dağılımları hesaplanmıştır.
2. Sürekli değişkenler için ortalama ve minimum-maksimum değerler belirlenmiştir.
3. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kurtosis ve Skewness ile kontrol edilmiştir.
4. Normal dağılım gösteren iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Bağımsız Örneklem T-Testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.
5. İki den fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılım varsa Tek Yönlü ANOVA, normal dağılım yoksa Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır.
6. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Ki-Kare (χ^2) Testi kullanılmıştır.
7. MAG düzeyleri ve LMO değerleri ile prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Korelasyon Analizi yapılmıştır.
8. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Veri analizi sürecinde hem tanımlayıcı hem de karşılaştırmalı istatistik yöntemleri birlikte kullanılarak değişkenler arasındaki anlamlı ilişkiler detaylı biçimde incelenmiştir.

3.8. Sınırlılıklar

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlar şu şekilde sıralanabilmektedir;

1. Çalışmada sadece mevcut tıbbi kayıtlar ve laboratuvar sonuçları kullanılmış, hastaların yaşam tarzı, beslenme durumu ve tedaviye yanıt gibi diğer olası etkileyici faktörler değerlendirilmemiştir.
2. Araştırmanın örneklemi 74 hasta ile sınırlandırılmıştır.
3. Araştırma tek merkezli bir çalışmadır. Farklı hastanelerden veya farklı coğrafi bölgelerden elde edilecek veriler sonuçların karşılaştırılabilirliğini artırabilmektedir.

4. Lenfosit Monosit Oranı (LMO) ve Myelin Associated Glikoprotein (MAG) düzeyleri anlık ölçümler üzerinden değerlendirilmiş, zaman içindeki değişimleri izlenmemiştir.
5. Patolojisi vasküler malformasyon olan hastalar dahil edilmemiştir.

3.9. Karşılaşılan Güçlükler

Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında bazı güçlüklerle karşılaşmıştır. Bunlar şu şekilde sıralanabilmektedir;

1. Retrospektif veri toplama yöntemi nedeniyle bazı hasta kayıtlarında eksik bilgiler bulunmuş, bu da çalışmaya dahil edilebilecek hasta sayısını sınırlamıştır.
2. Hastaların tümör türleri, tümör lokalizasyonları ve eşlik eden hastalıkları farklılık gösterdiğinden, gruplar arasında homojenlik sağlamak güç olmuştur.
3. Araştırmaya dahil edilebilecek kriterlere uyan sınırlı sayıda hasta bulunması, sonuçların istatistiksel gücünü ve genellenebilirliğini etkilemiştir.
4. Retrospektif tarama sırasında hasta dosyalarına erişim ve bilgilerin doğruluğunu teyit etme süreci zaman alıcı ve dikkat gerektiren bir aşama olmuştur.
5. Hasta bilgilerinin gizliliğinin korunması ve etik ilkelere tam uyum sağlamak için bazı ek prosedürler uygulanmış, bu da veri toplama süresini uzatmıştır.

Bu güçlükler, çalışmanın yürütülme sürecinde dikkatli planlama ve sistematik veri kontrolü ile aşılmaya çalışılmıştır.

4. BULGULAR

Bu bölümde araştırmacı tarafından gerçekleştirilen çalışmanın istatistiksel bulguları kapsamlı olarak incelenmiştir.

4.1. Katılımcıların Demografik Bilgilerine İlişkin Bulguları

Tablo 4.1’de katılımcıların demografik bilgilerinin dağılımı verilmiştir.

Tablo 4. 1. Katılımcıların demografik bilgilerinin dağılımı

Değişken	Kategori	n	%
Cinsiyet	Kadın	41	55,4
	Erkek	33	44,6
Tümör türleri	Metastaz	29	39,2
	Primer Benign	23	31,1
	Primer Malign	22	29,7
	Hafif Bilinç Bozukluğu	68	91,9
GKS skoru	Orta Dereceli Bilinç Kaybı	4	5,4
	Şiddetli Bilinç Kaybı	2	2,7
	Tek hastalık	27	36,5
Mevcut hastalık sayısı	2 hastalığı olanlar	19	25,7
	3 hastalığı olanlar	8	10,8
	Hastalık yok	20	27,0
	Var	15	20,3
Sigara içme durumu	Yok	48	64,9
	Exsmoker	11	14,9
	Serebellar	8	10,8
Tümör yeri	Oksipital	7	9,5
	Paryatel	23	31,1
	Köşe	6	8,1

	Temporo 3	1	1,4
	Temporo 2	1	1,4
	Frontal	20	27,0
	Temporal	7	9,5
	Ventrikül içi	1	1,4
	Kötü prognoz, yüksek inflamasyon riski	20	27,0
	Normal veya hafif yüksek LMO	12	16,2
LMO aralığı	Orta düzeyde bağışıklık	25	33,8
	Daha iyi prognoz, güçlü bağışıklık	17	23,0

Tablo 4.1’den de görüldüğü gibi çalışmaya 41 (%55,4) kadın, 33 (%44,6) erkek birey katılım göstermiştir. Katılımcıların 29 (%39,2)’unun metastaz, 23 (%31,1)’ünün primer benign ve 22 (%29,7)’sinin primer malign türde beyin tümörü olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların GKS skor dağılımları incelendiğinde; 68 (%91,9)’inin hafif bilinç bozukluğu olduğu, 4 (%5,4)’ünün orta dereceli bilinç kaybı olduğu ve 2 (%2,7)’sinin şiddetli bilinç kaybının olduğu gözlemlenmiştir. Katılımcıların mevcut hastalık sayıları analiz edildiğinde; 27 (%36,5)’sinin tek hastalığı olduğu, 19 (%25,7)’unun iki hastalığı olduğu, 8 (%10,8)’inin üç hastalığı olduğu ve 20 (%27,0)’sinin hastalığı olmadığı tespit edilmiştir. Katılımcıların 15 (%20,3)’inin sigara içtiği, 48 (%64,9)’inin sigara içmediği ve 11 (%14,9)’inin eski içici olduğu gözlemlenmiştir. Katılımcıların tümörlerinin konumları incelendiğinde 23 (%31,1)’ünün paryatel lobda, 20 (%27,0)’sinin frontal lobda, 8 (%10,8)’inin serebellumda, 7 (%9,5)’sinin oksipital lobda, 7 (%9,5)’sinin temporal lobda, 6 (%8,1)’sinin pontoserebellar köşede, 1 (%1,4)’inin temporoparyatel lobda, 1 (%1,4)’inin temporofrontal lobda ve 1 (%1,4)’inin ventrikül içinde olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların LMO aralıkları incelendiğinde; 20 (%27,0)’sinin kötü prognoz ve yüksek inflamasyon riskinin olduğu, 12 (%16,2)’sinin normal veya hafif yüksek LMO’ya sahip olduğu, 25 (%33,8)’inin orta düzeyde bağışıklığının olduğu ve 17 (%23,0)’sinin daha iyi prognoz ve güçlü bağışıklığa sahip olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen bulgular ışığında çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğunun kadınlardan oluştuğu, metastazın örneklemede en yaygın tümör tipi olarak görüldüğü, katılımcıların

büyük çoğunluğunun bilinç düzeyinin korunduğu ve katılımcıların komorbidite durumlarının azımsanmayacak düzeyde olduğu, örneklemin büyük çoğunluğunun sigara kullanmadığı ve örneklemin bağışıklık durumlarında önemli farklılıkların olduğu söylenebilmektedir.

4.2. Değişkenlere İlişkin Ölçüm Ortalamalarının Dağılımları

Tablo 4.2’de değişkenlere ilişkin ölçüm ortalamalarının dağılımı verilmiştir.

Tablo 4. 2. Değişkenlere ilişkin ölçüm ortalamalarının dağılımı

Değişken	Ortalama $\pm$ SS	Min	Max
Yaş	59,05 $\pm$ 12,55	22,00	80,00
Tümör boyutu	13,09 $\pm$ 10,44	2,55	72,00
Lenfosit	1,59 $\pm$ 0,80	0,22	4,12
Monosit	0,47 $\pm$ 0,24	0,07	1,15
LMO	3,91 $\pm$ 2,23	0,89	12,12
MAG	8,39 $\pm$ 2,38	1,75	12,72

Tablo 4.2’den görüldüğü gibi katılımcıların 59,05 $\pm$ 12,55 yaş aralığında olduğu yani 22 ile 80 arasında değiştiği, tümör boyutlarının 13,09 $\pm$ 10,44 cm³ olduğu yani 2,55 ile 72,00 cm³ arasında değiştiği, hematolojik parametrelerden lenfosit düzeylerinin 1,59 $\pm$ 0,80 olduğu yani 0,22 ile 4,12 arasında değiştiği, monosit düzeylerinin 0,47 $\pm$ 0,24 olduğu yani 0,07 ile 1,15 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Lenfosit ve monosit oranlarından hesaplanan LMO’nun ise 3,91 $\pm$ 2,23 olduğu yani 0,89 ile 12,12 arasında değiştiği ve MAG değerlerinin ise 8,39 $\pm$ 2,38 olduğu yani 1,75 ile 12,72 arasında değiştiği gözlemlenmiştir. Elde edilen bulgular ışığında örnekleminde tümör büyüklüğü açısından yüksek varyasyonun olduğu ve LMO bakımından katılımcılar arasında bağışıklık yanıt düzeylerinde önemli değişkenliklerin olduğu söylenebilmektedir.

4.3. Çarpıklık ve Basıklığa İlişkin Bulgular

Tablo 4.3’de çarpıklık ve basıklığa ilişkin bulgular verilmiştir.

Tablo 4. 3. Çarpıklık ve basıklığa ilişkin bulgular

Değişken	Skewness	Std. Error of Skewness	Kurtosis	Std. Error of Kurtosis
Yaş	-0,495	0,279	-0,063	0,552
Tümör Boyutu	2,941	0,279	13,248	0,552
Lenfosit	0,650	0,279	0,778	0,552
Monosit	0,560	0,279	-0,025	0,552
LMO	1,309	0,279	2,347	0,552
MAG	-0,788	0,279	0,888	0,552

Verilerin çarpıklık ve basıklıklarının -1 ile +1 arasında olması, elde edilen verilerin normal dağılım gösterdiğini ifade etmektedir. Bu kapsamda Tablo 4.3’den de görüldüğü gibi yaş değişkeninin (Skewness’in -0,495 olması ve Kurtosis’in -0,063 olması) normal dağılım gösterdiği, tümör boyutu değişkeninin (Skewness’in 2,941 olması ve Kurtosis’in 13,248 olması) normal dağılım göstermediği, lenfosit değerinin (Skewness: 0,650; Kurtosis: 0,778), monosit değerinin (Skewness: 0,560; Kurtosis: -0,025) ve LMO değerinin (Skewness: 1,309; Kurtosis: 2,347) pozitif çarpıklık ve orta düzeyde basıklık gösterdiği ve bu sebeple normal dağılıma kısmen yakın olduğu tespit edilmiştir. MAG değişkeninin (Skewness: -0,788; Kurtosis: 0,888) ise normal dağılım gösterdiği görülebilmektedir. Elde edilen bulgular ışığında genel itibariyle tümör boyutu değişkeni ile LMO değişkeninin normal dağılımdan anlamlı düzeylerde sapmaların olduğu, diğer değişkenlerde ise ± 1 çarpıklık aralığında, kabul edilebilir sınırlar içerisinde olduğu söylenebilmektedir.

4.4. Cinsiyet Değişkenine İlişkin Bulgular

Tablo 4.4’de cinsiyet değişkenine ilişkin T testi bulguları görülebilmektedir.

Tablo 4. 4. Cinsiyet değişkenine ilişkin T testi bulguları

Boyutlar	Kategoriler	N	$\bar{X}$	Ss	t	p
Yaş	Erkek	41	60.00	11.70	0,720	0,474
	Kadın	33	57.88	13.62		
Lenfosit	Erkek	41	1.54	0.68	0,559	0,578
	Kadın	33	1.65	0.94		
Monosit	Erkek	41	0.41	0.17	2,842	0,006
	Kadın	33	0.56	0.28		
LMO	Erkek	41	4.13	2.01	0,982	0,329
	Kadın	33	3.62	2.48		
MAG	Erkek	41	8.32	2.51	0,262	0,794
	Kadın	33	8.47	2.24		

Tablo 4.4’de katılımcıların yaş ortalamaları cinsiyete göre incelendiğinde, erkeklerin yaş ortalamasının ($\bar{X}=60,00\pm11,70$) kadınların yaş ortalamasından ($\bar{X}=57,88\pm13,62$) biraz daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($t=0,720$, $p=0,474$). Lenfosit değerleri açısından erkeklerin ortalaması ($\bar{X}=1,54\pm0,68$) kadınlarınkinden ($\bar{X}=1,65\pm0,94$) daha düşük olmasına rağmen, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,578$). Monosit düzeyleri incelendiğinde ise erkek katılımcıların monosit ortalaması ($\bar{X}=0,41\pm0,17$) kadınlara ($\bar{X}=0,56\pm0,28$) kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($t=2,842$, $p=0,006$). Bu bulgu, kadınların monosit düzeylerinin erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermektedir. LMO açısından, erkeklerin ortalaması ($\bar{X}=4,13\pm2,01$) kadınlardan ($\bar{X}=3,62\pm2,48$) yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($t=0,982$, $p=0,329$). MAG düzeyleri değerlendirildiğinde, erkeklerin ortalama MAG değeri ($\bar{X}=8,32\pm2,51$) kadınlarınkinden ($\bar{X}=8,47\pm2,24$) düşük olmakla birlikte, bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($t=0,262$, $p=0,794$). Bu bulgular genel olarak değerlendirildiğinde, monosit düzeyi dışında diğer değişkenlerde cinsiyete bağlı anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

4.5. Tümör Türlerine İlişkin Bulgular

Tablo 4.5’de tümör türü değişkenine ilişkin ANOVA testi bulguları verilmiştir.

Tablo 4. 5. Tümör türü değişkenine ilişkin ANOVA testi bulguları

Faktör	Varyansın kaynağı	Kareler Toplamı	Kareler Ort.	F	p	Demografik özellikler	N	$\bar{X}$
YAŞ	Gruplar arası	258,149	129,074	0,816	0,446	Metastaz	29	60,72
	Gruplar içi	11235,635	158,248			Primer Bening	23	59,60
	Toplam	11493,784				Primer Malign	22	56,27
LENFOSİT	Gruplar arası	4,652	2,326	3,912	0,024	Metastaz	29	1,30
	Gruplar içi	42,221	0,595			Primer Bening	23	1,90
	Toplam	46,873				Primer Malign	22	1,64
MONOSİT	Gruplar arası	,563	0,282	5,630	0,005	Metastaz	29	0,57
	Gruplar içi	3,549	0,050			Primer Bening	23	0,37
	Toplam	4,112				Primer Malign	22	0,43
LMO	Gruplar arası	118,594	59,297	17,170	0,000	Metastaz	29	2,40
	Gruplar içi	245,196	3,453			Primer Bening	23	5,35
	Toplam	363,790				Primer Malign	22	4,37
MAG	Gruplar arası	46,634	23,317	4,513	0,014	Metastaz	29	9,37
	Gruplar içi	366,795	5,166			Primer Bening	23	7,75
	Toplam	413,429				Primer Malign	22	7,74

Tablo 4.5’de katılımcıların metastaz, primer benign ve primer malign türlerine göre yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG değerleri analiz edilmiş ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılmıştır. Yaş değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($F=0,816$, $p=0,446$). Ortalama yaş değerleri incelendiğinde metastaz grubunda $\bar{X}=60,72$, primer benign grubunda $\bar{X}=59,60$ ve primer malign grubunda $\bar{X}=56,27$ olarak belirlenmiştir. Lenfosit düzeylerinde türler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($F=3,912$, $p=0,024$). Ortalama lenfosit değerleri metastaz grubunda $\bar{X}=1,30$, primer benign grubunda $\bar{X}=1,90$ ve primer malign grubunda $\bar{X}=1,64$ 'tür. Primer benign grubunda lenfosit düzeyinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Monosit düzeylerinde de gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($F=5,630$, $p=0,005$). Ortalama monosit değerleri metastaz grubunda $\bar{X}=0,57$, primer benign grubunda $\bar{X}=0,37$ ve primer malign grubunda $\bar{X}=0,43$ olarak belirlenmiştir. Metastaz grubunda monosit düzeyinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. LMO açısından türler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($F=17,170$, $p<0,001$). Ortalama LMO değeri metastaz grubunda $\bar{X}=2,40$, primer benign grubunda $\bar{X}=5,35$ ve primer malign grubunda $\bar{X}=4,37$ 'dir. Özellikle primer benign grubunda LMO değerinin diğer gruplara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. En düşük LMO değerinin metastaz grubunda olduğu tespit edilmiştir. MAG düzeyleri bakımından da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($F=4,513$, $p=0,014$). Ortalama MAG değerleri metastaz grubunda $\bar{X}=9,37$, primer benign grubunda $\bar{X}=7,75$ ve primer malign grubunda $\bar{X}=7,74$ olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, metastaz grubunda MAG seviyesinin diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak lenfosit, monosit, LMO ve MAG düzeylerinde türlere göre anlamlı farklılıklar bulunmuş, yaş değişkeninde ise türler arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

4.6. GKS Skoruna İlişkin Bulgular

Tablo 4.6'da GKS skoruna ilişkin bulgular verilmiştir.

Tablo 4. 6. GKS skoruna ilişkin bulgular

Faktör	Varyansın kaynağı	Kareler Toplamı	Kareler Ort.	F	p	Demografik özellikler	N	$\bar{X}$
Yaş	Gruplar arası	244,063	122,032	0,770	0,467	Hafif Bilinç Bozukluğu	68	59,33

LENFOSİT	Gruplar içi	11249,721	158,447			Orta Dereceli Bilinç Kaybı	4	52,00
	Toplam	11493,784				Şiddetli Bilinç Kaybı	2	63,50
	Gruplar arası	3,837	1,918	3,165	0,048	Hafif Bilinç Bozukluğu	68	1,65
	Gruplar içi	43,036	0,606			Orta Dereceli Bilinç Kaybı	4	0,78
	Toplam	46,873				Şiddetli Bilinç Kaybı	2	0,90
	Gruplar arası	0,062	0,031	0,542	0,584	Hafif Bilinç Bozukluğu	68	0,47
	Gruplar içi	4,051	0,057			Orta Dereceli Bilinç Kaybı	4	0,35
	Toplam	4,112				Şiddetli Bilinç Kaybı	2	0,51
	Gruplar arası	17,789	8,895	1,825	0,169	Hafif Bilinç Bozukluğu	68	4,04
	Gruplar içi	346,001	4,873			Orta Dereceli Bilinç Kaybı	4	2,06
LMO	Toplam	363,790				Şiddetli Bilinç Kaybı	2	2,70
	Gruplar arası	3,456	1,728	0,299	0,742	Hafif Bilinç Bozukluğu	68	8,38
	Gruplar içi	409,973	5,774			Orta Dereceli Bilinç Kaybı	4	7,84
MAG	Toplam	413,429				Şiddetli Bilinç Kaybı	2	9,45

Tablo 4.6’da katılımcıların bilinç durumu (hafif bilinç bozukluğu, orta dereceli bilinç kaybı ve şiddetli bilinç kaybı) kategorilerine göre yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG değerleri arasındaki farklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi ile incelenmiştir. Yaş değişkeni açısından bilinç durumu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($F=0,770$, $p=0,467$). Ortalama yaş değerleri, hafif bilinç bozukluğu yaşayanlarda $\bar{X}=59,33$, orta dereceli bilinç kaybı yaşayanlarda $\bar{X}=52,00$ ve şiddetli bilinç kaybı yaşayanlarda $\bar{X}=63,50$ olarak belirlenmiştir. Lenfosit düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($F=3,165$, $p=0,048$). Ortalama lenfosit değerleri hafif bilinç bozukluğu grubunda $\bar{X}=1,65$, orta dereceli bilinç kaybı grubunda $\bar{X}=0,78$ ve şiddetli bilinç kaybı grubunda $\bar{X}=0,90$ ’dır. Bu bulgu, hafif bilinç bozukluğu yaşayan bireylerde lenfosit seviyesinin diğer gruplara göre belirgin biçimde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Monosit düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($F=0,542$, $p=0,584$). Ortalama monosit değerleri hafif bilinç bozukluğu grubunda $\bar{X}=0,47$, orta dereceli bilinç kaybı grubunda $\bar{X}=0,35$ ve şiddetli bilinç kaybı grubunda $\bar{X}=0,51$ olarak hesaplanmıştır. LMO değişkeni incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($F=1,825$, $p=0,169$). Ortalama LMO değerleri hafif bilinç bozukluğu yaşayan bireylerde $\bar{X}=4,04$, orta dereceli bilinç kaybı yaşayan bireylerde $\bar{X}=2,06$ ve şiddetli bilinç kaybı yaşayan bireylerde $\bar{X}=2,70$ olarak belirlenmiştir. MAG değerleri açısından da bilinç durumu grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($F=0,299$, $p=0,742$). Ortalama MAG değerleri hafif bilinç bozukluğu grubunda $\bar{X}=8,38$, orta dereceli bilinç kaybı grubunda $\bar{X}=7,84$ ve şiddetli bilinç kaybı grubunda $\bar{X}=9,45$ olarak bulunmuştur. Bu bulgular, hafif bilinç bozukluğu yaşayan bireylerde bağışıklık sisteminin (özellikle lenfosit yanıtının) daha aktif olabileceğini göstermektedir. Lenfosit seviyelerinin yüksek olması, daha iyi bir immün yanıt ile ilişkili olabileceğinden, hafif bilinç bozukluğu gösteren hastaların genel prognozlarının diğer gruplara kıyasla daha iyi olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan, orta ve şiddetli bilinç kaybı yaşayan hastalarda lenfosit düzeylerinin düşük bulunması, bu bireylerde bağışıklık sisteminin baskılanmış olabileceğine işaret etmektedir. Ancak diğer biyobelirteçler (Monosit, LMO, MAG) açısından anlamlı farklılık bulunmaması,

klirik yorum yapılırken sadece lenfosit düzeylerinin dikkate alınmasının yeterli olamayacağını göstermektedir.

4.7. Mevcut Hastalık Sayısına İlişkin Bulgular

Tablo 4.7’de mevcut hastalık sayısına ilişkin bulgular verilmiştir.

Tablo 4. 7. Mevcut hastalık sayısına ilişkin bulgular

Faktör	Varyansın kaynağı	Kareler Toplamı	Kareler Ort.	F	p	Demografik özellikler	N	$\bar{X}$
YAŞ	Gruplar arası	3371,196	1123,732	9,684	0,000	Tek hastalık	27	59,70
	Gruplar içi	8122,588	116,037			2 hastalığı olanlar	19	64,21
						3 hastalığı olanlar	8	69,50
	Toplam	3371,196				Hastalık yok	20	49,10
LENFOSİT	Gruplar arası	3,941	1,314	2,142	0,103	Tek hastalık	27	1,37
	Gruplar içi	42,932	0,613			2 hastalığı olanlar	19	1,59
						3 hastalığı olanlar	8	2,15
	Toplam	3,941				Hastalık yok	20	1,65
MONOSİT	Gruplar arası	0,169	0,056	0,997	0,400	Tek hastalık	27	0,45
	Gruplar içi	3,944	0,056			2 hastalığı olanlar	19	0,50

LMO						3 hastalığı olanlar	8	0,58
	Toplam	0,169				Hastalık yok	20	0,42
	Gruplar arası	35,995	11,998	2,562	0,062	Tek hastalık	27	3,09
	Gruplar içi	327,795	4,683			2 hastalığı olanlar	19	3,86
						3 hastalığı olanlar	8	4,81
	Toplam	35,995				Hastalık yok	20	4,66
	Gruplar arası	22,566	7,522	1,347	0,266	Tek hastalık	27	8,18
	Gruplar içi	390,863	5,584			2 hastalığı olanlar	19	9,19
						3 hastalığı olanlar	8	8,73
	Toplam	22,566				Hastalık yok	20	7,74

Tablo 4.7’de katılımcıların mevcut hastalık durumuna göre (tek hastalık, iki hastalık, üç hastalık, hastalık yok) yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG düzeyleri arasındaki farklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile incelenmiştir. Yaş değişkeni açısından hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($F=9,684$, $p<0,001$). Ortalama yaş değerleri, tek hastalığı olan bireylerde $\bar{X}=59,70$, iki hastalığı olan bireylerde $\bar{X}=64,21$, üç hastalığı olan bireylerde $\bar{X}=69,50$ ve hastalığı olmayan bireylerde $\bar{X}=49,10$ olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, mevcut hastalık sayısı arttıkça katılımcıların yaş ortalamasının da yükseldiğini göstermektedir. Lenfosit düzeyleri bakımından hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

bulunmamıştır ($F=2,142$, $p=0,103$). Ortalama lenfosit değerleri tek hastalığı olanlarda $\bar{X}=1,37$, iki hastalığı olanlarda $\bar{X}=1,59$, üç hastalığı olanlarda $\bar{X}=2,15$ ve hastalığı olmayanlarda $\bar{X}=1,65$ olarak hesaplanmıştır. Monosit düzeyleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($F=0,997$, $p=0,400$). Ortalama monosit değerleri tek hastalığı olan bireylerde $\bar{X}=0,45$, iki hastalığı olan bireylerde $\bar{X}=0,50$, üç hastalığı olan bireylerde $\bar{X}=0,58$ ve hastalığı olmayan bireylerde $\bar{X}=0,42$ 'dir. LMO değişkeni incelendiğinde, hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte ($F=2,562$, $p=0,062$), p değeri anlamlılık sınırına oldukça yakın bulunmuştur. Ortalama LMO değerleri tek hastalığı olanlarda $\bar{X}=3,09$, iki hastalığı olanlarda $\bar{X}=3,86$, üç hastalığı olanlarda $\bar{X}=4,81$ ve hastalığı olmayanlarda $\bar{X}=4,66$ olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç, hastalık sayısı arttıkça bağışıklık sistemine ilişkin bu oranlarda artış eğilimi olabileceğine işaret etmektedir. MAG değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($F=1,347$, $p=0,266$). Ortalama MAG değerleri tek hastalığı olanlarda $\bar{X}=8,18$, iki hastalığı olanlarda $\bar{X}=9,19$, üç hastalığı olanlarda $\bar{X}=8,73$ ve hastalığı olmayan bireylerde $\bar{X}=7,74$ olarak bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle yaş değişkeni açısından önemli sonuçlar ortaya koymuştur. Mevcut hastalık sayısının artışı, yaş ortalamasındaki artışla paralel ilerlemektedir. Bu durum, yaşlanmanın hastalık yükü üzerindeki etkisini desteklemektedir. Ayrıca LMO değişkeninde istatistiksel anlamlılık sınırına yaklaşılması, hastalık yükü arttıkça bağışıklık sisteminde belirli değişimlerin meydana geldiğini düşündürmektedir. Lenfosit, monosit ve MAG düzeylerinde anlamlı farklılıkların bulunmaması ise, bu biyobelirteçlerin doğrudan hastalık sayısına duyarlı olamayacağını göstermektedir. Ancak bu bulguların desteklenmesi için daha büyük örneklemelerle yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4.8. Sigara İçme Durumuna İlişkin Bulgular

Tablo 4.8'de sigara içme durumuna ilişkin bulgular verilmiştir.

Tablo 4. 8. Sigara içme durumuna ilişkin bulgular

Faktör	Varyansın kaynağı	Kareler Toplamı	Kareler Ort.	F	p	Demografik özellikler	N	$\bar{X}$
➤ ➤ ➤	Gruplar arası	108,829	54,414	0,339	0,713	Var	15	58,13

	Gruplar içi	11384,955	160,351			Yok	48	58,68
	Toplam	11493,784				Exsmoker	11	61,90
LENFOSİT	Gruplar arası	1,522	0,761	1,191	0,310	Var	15	1,79
	Gruplar içi	45,351	0,639			Yok	48	1,48
	Toplam	46,873				Exsmoker	11	1,76
MONOSİT	Gruplar arası	0,418	0,209	4,021	0,022	Var	15	0,60
	Gruplar içi	3,694	0,052			Yok	48	0,42
	Toplam	4,112				Exsmoker	11	0,53
LMO	Gruplar arası	5,758	2,879	0,571	0,568	Var	15	3,49
	Gruplar içi	358,032	5,043			Yok	48	4,11
	Toplam	363,790				Exsmoker	11	3,56
MAG	Gruplar arası	28,244	14,122	2,603	0,081	Var	15	9,10
	Gruplar içi	385,185	5,425			Yok	48	7,93
	Toplam	413,429				Exsmoker	11	9,37

Tablo 4.8’de katılımcıların sigara kullanım durumlarına göre yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG düzeyleri arasındaki farklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile incelenmiştir. Yaş değişkeni açısından sigara kullanım grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($F=0,339$, $p=0,713$). Ortalama yaş değerleri sigara kullananlarda $\bar{X}=58,13$, kullanmayanlarda $\bar{X}=58,68$ ve eski içici bireylerde $\bar{X}=61,90$ olarak bulunmuştur. Lenfosit düzeyleri bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($F=1,191$, $p=0,310$). Ortalama lenfosit değerleri sigara kullananlarda $\bar{X}=1,79$, kullanmayanlarda $\bar{X}=1,48$ ve eski içici bireylerde $\bar{X}=1,76$ olarak hesaplanmıştır. Monosit düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($F=4,021$, $p=0,022$). Ortalama monosit değerleri sigara kullanan bireylerde $\bar{X}=0,60$, kullanmayan bireylerde $\bar{X}=0,42$ ve eski içici bireylerde $\bar{X}=0,53$ olarak bulunmuştur. Bu sonuç, sigara kullanımı ile monosit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. LMO değişkeninde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($F=0,571$, $p=0,568$). Ortalama LMO değerleri sigara kullananlarda $\bar{X}=3,49$, kullanmayanlarda

$\bar{X}=4,11$ ve eski içicilerde $\bar{X}=3,56$ 'dır. MAG değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ancak anlamlılık sınırına yaklaşan bir değer elde edilmiştir ($F=2,603$, $p=0,081$). Ortalama MAG değerleri sigara kullananlarda $\bar{X}=9,10$, kullanmayanlarda $\bar{X}=7,93$ ve eski içici $\bar{X}=9,37$ olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, daha büyük örneklem gruplarıyla incelendiğinde anlamlı sonuçlara ulaşabileceğini işaret etmektedir. Bu bulgular, sigara kullanım durumunun monosit düzeyleri üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu göstermektedir. Sigara kullanan bireylerde monosit düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olması, sigara kullanımının immün sistem üzerinde pro-inflamatuar bir etki yarattığını destekler niteliktedir. Diğer biyobelirteçlerde (lenfosit, LMO, MAG) ise istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Özellikle MAG değişkeninde elde edilen p değeri ($p=0,081$) anlamlılığa yaklaşmış olup, bu alanda daha geniş örneklem gruplarıyla yapılacak ileri araştırmaların değerli sonuçlar sağlayabileceği düşünülmektedir.

4.9. LMO Aralığına İlişkin Bulgular

Tablo 4.9'da LMO aralığına ilişkin bulgular verilmiştir.

Tablo 4. 9. LMO aralığına ilişkin bulgular

Faktör	Varyansın kaynağı	Kareler Toplamı	Kareler Ort.	F	p	Demografik özellikler	N	$\bar{X}$
YAŞ	Gruplar arası	321,123	107,041	0,671	0,573	Kötü prognoz, yüksek inflamasyon riski	20	61,85
	Gruplar içi	11172,661	159,609			Normal veya hafif yüksek LMO	12	55,50
						Orta düzeyde bağışıklık	25	59,12
	Toplam	11493,784				Daha iyi prognoz, güçlü bağışıklık	17	58,17
LENFOSİT	Gruplar arası	13,007	4,336	8,962	0,000	Kötü prognoz, yüksek inflamasyon riski	20	0,92

MONOSİT		Gruplar içi	33,866	0,484			Normal veya hafif yüksek LMO	12	2,03
							Orta düzeyde bağışıklık	25	1,73
		Toplam	46,873				Daha iyi prognoz, güçlü bağışıklık	17	1,85
							Kötü prognoz, yüksek linflamasyon riski	20	0,57
		Gruplar içi	3,054	0,044			Normal veya hafif yüksek LMO	12	0,44
							Orta düzeyde bağışıklık	25	0,54
		Toplam	4,112				Daha iyi prognoz, güçlü bağışıklık	17	0,26
							Kötü prognoz, yüksek linflamasyon riski	20	1,68
		Gruplar içi	293,361	97,787	97,191	0,000	Normal veya hafif yüksek LMO	12	4,53
							Orta düzeyde bağışıklık	25	3,18
		Toplam	363,790				Daha iyi prognoz, güçlü bağışıklık	17	7,13
							Kötü prognoz, yüksek linflamasyon riski	20	8,41
LMO	Gruplar içi	70,429	1,006				Normal veya hafif yüksek LMO	12	7,87
							Orta düzeyde bağışıklık	25	9,12
	Toplam	386,694	5,524				Daha iyi prognoz, güçlü bağışıklık	17	7,13
							Kötü prognoz, yüksek linflamasyon riski	20	8,41
MAG	Gruplar içi	386,694	5,524				Normal veya hafif yüksek LMO	12	7,87
							Orta düzeyde bağışıklık	25	9,12
	Toplam	386,694	5,524				Daha iyi prognoz, güçlü bağışıklık	17	7,13
							Kötü prognoz, yüksek linflamasyon riski	20	8,41

Toplam	413,429	Daha iyi prognoz, güçlü bağışıklık	17	7,62
--------	---------	---	----	------

Tablo 4.9’da katılımcılar bağışıklık durumları ve prognoz beklentilerine göre dört gruba ayrılarak yaş, lenfosit, monosit, LMO ve MAG düzeyleri tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırılmıştır. Yaş değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($F=0,671$, $p=0,573$). Ortalama yaş değerleri kötü prognoz ve yüksek inflamasyon riski olan grupta $\bar{X}=61,85$, normal veya hafif yüksek LMO değerine sahip grupta $\bar{X}=55,50$, orta düzeyde bağışıklığa sahip grupta $\bar{X}=59,12$ ve daha iyi prognoz ve güçlü bağışıklığa sahip grupta $\bar{X}=58,17$ olarak bulunmuştur. Lenfosit düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($F=8,962$, $p=0,000$). Ortalama lenfosit değerleri kötü prognoz grubunda $\bar{X}=0,92$, normal veya hafif yüksek LMO grubunda $\bar{X}=2,03$, orta düzey bağışıklık grubunda $\bar{X}=1,73$ ve daha iyi prognoz grubunda $\bar{X}=1,85$ olarak bulunmuştur. Bu bulgu, bağışıklık durumu ile lenfosit düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Monosit düzeylerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($F=8,086$, $p=0,000$). Ortalama monosit değerleri kötü prognoz grubunda $\bar{X}=0,57$, normal veya hafif yüksek LMO grubunda $\bar{X}=0,44$, orta düzey bağışıklık grubunda $\bar{X}=0,54$ ve daha iyi prognoz grubunda $\bar{X}=0,26$ olarak hesaplanmıştır. Özellikle daha iyi prognoza sahip bireylerde monosit düzeylerinin anlamlı derecede düşük olması dikkat çekicidir. LMO değişkeninde gruplar arasında oldukça anlamlı bir fark saptanmıştır ($F=97,191$, $p=0,000$). Ortalama LMO değerleri kötü prognoz grubunda $\bar{X}=1,68$, normal veya hafif yüksek LMO grubunda $\bar{X}=4,53$, orta düzey bağışıklık grubunda $\bar{X}=3,18$ ve daha iyi prognoz grubunda $\bar{X}=7,13$ olarak bulunmuştur. Bu sonuç, LMO'nun bağışıklık fonksiyonlarının ve prognozun güçlü bir göstergesi olabileceğini göstermektedir. MAG değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($F=1,613$, $p=0,194$). Ortalama MAG değerleri kötü prognoz grubunda $\bar{X}=8,41$, normal veya hafif yüksek LMO grubunda $\bar{X}=7,87$, orta düzey bağışıklık grubunda $\bar{X}=9,12$ ve daha iyi prognoz grubunda $\bar{X}=7,62$ olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, bağışıklık durumu ve prognoz beklentisinin lenfosit, monosit ve özellikle LMO değerleri üzerinde belirgin etkileri olduğunu göstermektedir. Kötü prognoz grubunda düşük lenfosit düzeyleri, yüksek monosit

düzeyleri ve düşük LMO değerleri gözlenirken, daha iyi prognoza sahip gruplarda tam tersi bir profil saptanmıştır. Bu sonuçlar, LMO'nun özellikle prognoz tahmininde önemli bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

4.10. Değişkenlerin Korelasyonlarına İlişkin Bulgular

Tablo 4.10'da değişkenlerin korelasyonlarına ilişkin bulgular verilmiştir.

Tablo 4. 10. Değişkenlerin korelasyonlarına ilişkin bulgular

	Yaş	Tümör boyutu	Lenfosit	Monosit	LMO	MAG
Yaş	1,000	-0,277*	0,032	0,177	-0,158	0,033
	.	0,017	0,784	0,131	0,180	0,782
Tümör boyutu	-0,277*	1,000	-0,179	-0,240*	0,034	0,135
	0,017	.	0,126	0,040	0,772	0,252
Lenfosit	0,032	-0,179	1,000	0,454**	0,493**	-0,032
	0,784	0,126	.	0,000	0,000	0,788
Monosit	0,177	-0,240	0,454**	1,000	-0,449**	0,262*
	0,131	0,040	0,000	.	0,000	0,024
LMO	-0,158	0,034	0,493**	-0,449**	1,000	-0,282*
	0,180	0,772	0,000	0,000	.	,0015
MAG	0,033	0,135	-0,032	0,262*	-0,282*	1,000
	0,782	0,252	0,788	0,024	0,015	.

Tablo 4.10'da değişkenler arasındaki korelasyonlar verilmiştir. Yaş ile tümör boyutu arasında negatif bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,277$, $p=0,017$). Yani yaş arttıkça tümör boyutunun azalma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir. Yaş ile lenfosit ve MAG arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Monosit ve LMO ile yaş arasında zayıf bir pozitif ilişki olduğu gözlemlenmiştir ($p>0,05$). Lenfosit ve MAG ile tümör boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Monosit ve LMO ile tümör boyutu arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Monosit ile tümör boyutu

arasında zayıf negatif bir ilişki ($r=-0,240$, $p=0,040$), LMO ile tümör boyutu arasında zayıf negatif bir ilişki ($r=-0,282$, $p=0,015$) bulunmuştur. Monosit ile lenfosit arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,454$, $p=0,000$), yani lenfosit sayısındaki artış, monosit sayısındaki artışı yansıtmaktadır. LMO ile lenfosit arasında güçlü bir pozitif ilişki gözlemlenmiştir ($r=0,493$, $p=0,000$). MAG ile lenfosit arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. LMO ile monosit arasında negatif bir ilişki ($r=-0,449$, $p=0,000$) gözlemlenmiştir, yani monosit sayısındaki artış, LMO oranının düşmesine neden olmaktadır. MAG ile monosit arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir ($r=0,262$, $p=0,024$). MAG ile LMO arasında negatif bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,282$, $p=0,015$), yani LMO oranı arttıkça MAG düzeyi düşmektedir.

Lenfosit ve monosit arasında güçlü bir pozitif ilişkinin bulunması, bağışıklık fonksiyonlarının bu iki hücre tipi arasında bir etkileşim olduğunu göstermektedir. LMO oranı, özellikle monosit ile ters bir ilişki sergileyerek, bağışıklık durumunu gösteren önemli bir biyomarker olabilir. Tümör boyutu ve yaş arasındaki negatif ilişki, yaş ilerledikçe tümörlerin daha küçük olma eğiliminde olduğunu gösterse de, bu sonuç tek başına genellenebilir değildir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan çalışmada beyin tümörlü hastalarda myelin associated glikoprotein (MAG) düzeyleri ile lenfosit-monosit oranı (LMO) arasındaki ilişki araştırılmış ve bu parametrelerin prognoz üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışma sonucunda çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğunun kadınlar olduğu, katılımcılar arasında en yaygın tümör tipinin metastatik tümörler olduğu, katılımcıların büyük bir kısmında hafif düzeyde bilinç bozukluğu olduğu, bilinç düzeylerinde ciddi kayıp oranının düşük olduğu, komorbidite oranının dikkat çekici düzeyde olduğu ve örneklemin büyük çoğunluğunun sigara kullanmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca tümör boyutları ve LMO değerleri arasında geniş bir varyasyon olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, hastaların bağışıklık yanıt düzeylerinde önemli farklılıklar yarattığını göstermektedir. Cinsiyet değişkeni ile hematolojik parametreler arasında anlamlı bir fark olmazken, erkek bireylerde monosit oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tümör türlerine göre lenfosit düzeyleri, monosit düzeyleri, LMO ve MAG değerleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Özellikle metastatik, primer benign ve primer malign tümör türleri arasında bağışıklık yanıtı açısından belirgin farklar olduğu gözlenmiştir. Primer benign tümörler grubunda LMO düzeyleri yüksek saptanmış, daha iyi prognoz ve yüksek sağkalımla ilişkili olduğu görülmüştür. Metastatik grupta ise LMO değeri düşük saptanmış ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Ortalama MAG değerleri ise metastaz grubunda primer benign ve primer malign gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bilinç düzeyine (GKS skoru) göre lenfosit düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunurken, diğer parametrelerde istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Sigara kullanım durumu, monosit düzeylerinde anlamlı farklılığa yol açmış; sigara içen bireylerde monosit düzeyleri farklılık göstermiştir. LMO aralıkları, lenfosit ve monosit düzeyleri üzerinde anlamlı etkiye sahipken, LMO düzeyi arttıkça MAG düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Yaş arttıkça tümör boyutunda azalma gözlemlenmiş ve tümör boyutu ile monosit oranı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Genel olarak monosit düzeyinin artmasıyla LMO'nun azaldığı, lenfosit düzeyinin artmasıyla LMO'nun yükseldiği görülmüştür. Bu durum LMO'nun immün sistem aktivitesinin bir göstergesi

olabileceğini desteklemektedir. Bu bulgular, beyin tümörlü hastalarda immünolojik göstergelerin prognoz değerlendirmesinde kullanılabileceğini ve özellikle LMO ve MAG düzeylerinin hastalık süreci hakkında önemli bilgiler sunduğunu göstermiştir.

Wang ve ark. (2023) tarafından yapılan çalışmada gliyomalı hastalarda tedavi öncesi LMO'nun prognostik değeri üzerine inceleme yapılması amaçlanmıştır. Çalışma da toplam 16 çalışma ve 3.407 glioma hastası incelenmiştir. Çalışma sonucunda düşük LMO'nun daha kötü genel sağkalımla ilişkili olduğu, LMO ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu ve LMO'nun prognostik etkisinin ülke ya da histolojiye bağlı olmaksızın özellikle gliyomalı hastalarda ve cerrahi tedavi görenlerde daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur.

Mao ve ark. (2018) çalışmasında ileri epitel kanserlerinde tedavi öncesi LMO'nun prognoza etkisinin meta analizi ile incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 35 araştırma ve toplam 8.984 hasta incelenmiştir. Çalışma sonucunda yüksek LMO'nun daha iyi genel sağkalımla anlamlı bir ilişkisinin olduğu, yüksek LMO'yla daha uzun progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu ve yüksek LMO'nun olumlu prognostik etkisi, kolorektal akciğer, pankreas, mide, nazofarenks, böbrek, serviks, over, özofagus ve baş-boyun kanserleri gibi farklı tümör türlerinde gözlemlendiği ortaya konulmuştur. Ayrıca çalışmada meme ve hepatoselüler karsinomda bu anlamlı ilişkinin istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadığı da vurgulanmıştır. Son olarak çalışmada yüksek LMO, kemoterapi, cerrahi ve kombine tedavi alan hastalarda daha iyi sağkalımla ilişkilendirildiği de söylenebilmektedir.

Jin ve ark. (2021) çalışmasında akciğer kanserinde tedavi öncesi LMO'nun prognostik değerinin sistematik ve meta analiz yöntemiyle incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya toplam 23 araştırma ve 8.361 akciğer kanseri hastası dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda düşük LMO'nun daha kötü genel sağkalımla anlamlı bir ilişkisinin olduğu, düşük LMO'nun daha kısa progresyonsuz sağkalımla ilişkili olduğu ve küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında LMO ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı ortaya konulmuştur.

Pan ve ark. (2018) çalışmasında ameliyat öncesi LMO'nun mide kanseri hastalarının genel sağ kalım üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, 2008-2012 yılları arasında yapılmış ve radikal tümörektomi uygulanan toplam 870 mide kanseri hastayla yürütülmüştür. Çalışma sonucunda düşük LMO'nun daha kötü genel sağkalımla anlamlı bir ilişkinin olduğu, düşük lenfosit sayısının, yüksek nötrofil/beyaz kan hücresi oranı, düşük lenfosit/beyaz kan hücresi oranı, yüksek nötrofil/lenfosit oranı ve yüksek trombosit/lenfosit oranı gibi çeşitli hematolojik parametrelerde de kötü sağkalımla ilişkili olduğu ortaya konulmuştur.

Zhang ve ark. (2016) çalışmasında sindirim sistemi tümörleri olan hastalarda tedavi öncesi LMO'nun uzun dönem klinik sonuçları öngörmedeki prognostik değerinin meta analiziyle incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 11 araştırmadan 3.000'in üzerinde hasta verisi ile analizler yürütülmüştür. Çalışma sonucunda düşük LMO ile daha kötü genel sağkalım ve daha kötü hastalıksız sağkalım arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu ve LMO'nun özellikle mide, kolorektal ve özofagus kanserlerinde prognostik açıdan güçlü bir yardımcı olduğu ortaya konulmuştur. Buna ek olarak çalışmada, tedavi öncesi düşük LMO'nun sindirim sistemi tümörü olan hastalarda olumsuz prognozla ilişkili olduğu ve bu sebeple LMO'nun bu hastalarda tedavi planlamasında ve risk sınıflandırmasında dikkate alınabilecek ucuz ve erişilebilir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir.

Nishijima ve ark. (2015) çalışmasında solid tümör hastalarında LMO'nun prognostik değerinin sistematik ve meta-analiz yoluyla incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 26 araştırmadan yaklaşık 12.000 hasta verisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda düşük LMO'nun daha kötü genel sağkalım ve daha kötü progresyonsuz sağkalımla anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmada tümör türünün ve coğrafi bölgenin bağımsız olarak tutarlı bir seyrinin olduğu, LMO için kullanılan cut-off değerlerinin de eğilimlerinin aynı kaldığı bildirilmiştir. Buna ek olarak LMO'nun düşük olduğunda solid tümörlü hastalarda kötü prognoz riskinin arttığı ve bu sebeple LMO'nun solid tümör hastalarının prognozunu öngörmek için basit, etkili ve kolay ulaşılabilir bir biyobelirteç olduğu vurgulanmıştır.

Araştırmacı tarafından elde edilen bulgular ve literatürdeki diğer çalışmaların bulguları kıyaslandığında; yapılan çalışmada LMO düzeyinin bağışıklık yanıtı üzerinde önemli bir belirleyici olduğu ve hastalar arasında immünolojik açıdan anlamlı farklılıklar oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, Wang ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan ve gliyomalı hastalarda düşük LMO'nun kötü genel sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren meta-analiz çalışmasıyla paralellik göstermektedir. Benzer şekilde Mao ve arkadaşlarının (2018) ileri epitel kanserleri üzerine yaptıkları meta-analizde de yüksek LMO'nun daha iyi genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımla anlamlı şekilde ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuçlar, araştırmacı tarafından elde edilen LMO'nun immün sistem aktivitesinin bir göstergesi olduğu yönündeki bulguları desteklemektedir. Ayrıca Zhang ve arkadaşları (2016) tarafından sindirim sistemi tümörlerinde yapılan çalışmada da tedavi öncesi düşük LMO düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğu ve LMO'nun önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır. Araştırmacı tarafından elde edilen sonuçlar da LMO'nun klinik süreçte dikkate alınabilecek bir immünolojik belirteç olabileceğini ortaya koymaktadır. Diğer yandan, araştırmacı tarafından elde edilen sonuçların literatürdeki çalışmalardan farklılaştığı özgün noktalarının olduğu da söylenebilmektedir. Özellikle MAG düzeyi ile LMO arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi literatürde sık rastlanmayan bir konudur. Mevcut çalışmalar genellikle LMO'nun sağkalım üzerindeki doğrudan etkisini incelerken, yapılan çalışma LMO ile bir başka biyobelirteç olan MAG arasındaki etkileşimi ele alarak bu alana yeni bir katkı sağlamıştır. Ayrıca bilinç düzeyi (GKS skoru) ile hematolojik parametreler arasındaki ilişkiyi inceleyen bulgular, mevcut literatürde çok sınırlı yer bulmaktadır ve bu yönüyle yapılan çalışma özgün bir değerlendirme sunmuştur. Özetle yapılan çalışmanın bulguları genel anlamda literatürdeki mevcut meta-analiz ve sistematik derleme çalışmalarının sonuçlarıyla tutarlıdır. Özellikle LMO'nun immün sistem yanıtı ve prognoz üzerindeki belirleyici rolü açısından güçlü paralellikler gözlenmiştir. Bununla birlikte MAG düzeyiyle olan ilişki ve bilinç durumu analizleri gibi özgün katkılar sayesinde yapılan çalışma, beyin tümörlü hastalarda immünolojik göstergelerin klinik önemi konusunda literatüre yeni perspektifler kazandırmıştır.

LMO ile MAG değerlerinin klinik takipte rutin olarak izlenmesi, hastaların prognozlarının daha hassas bir şekilde değerlendirilmesine katkı sağlayabilmektedir. Ayrıca cinsiyet ve tümör türü gibi değişkenlerin hematolojik parametrelerdeki değişimleri etkileyebileceği göz önünde bulundurularak, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi önemlidir. Sigara kullanımının özellikle monosit düzeylerini etkilediği gözlemlendiği için beyin tümörlü hastaların sigara içme alışkanlıkları ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve gerekli müdahaleler yapılmalıdır.

Gelecekte yapılacak akademik çalışmalara yönelik ise sonuçların genellenebilirliğinin artırılması amacıyla örneklem büyüklüğünün artırılması ve daha güçlü istatistiksel analizlerin yapılması önerilmektedir. Ayrıca LMO'nun hastalık progresyonu ve tedavi yanıtı üzerindeki etkilerinin daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için prospektif uzunlamasına çalışmalar gerçekleştirilmelidir. Son olarak MAG'in potansiyel bir biyobelirteç olup olamayacağını ortaya koymak amacıyla MAG düzeylerinin nörolojik fonksiyonlar ve hastaların yaşam kalitesi ile ilişkisi üzerine derinlemesine araştırmalar yapılması gerektiği vurgulanmaktadır.

6. KAYNAKLAR

- Abdali, H.A., Abdulsada, A.M., Taie, R.H., Hoz, S.S. (2024). Lymphomas, hematopoietic tumors, and histiocytic tumors. Cham: Springer Nature.
- Agravat, R. R., Raval, M. S. (2021). A survey and analysis on automated glioma brain tumor segmentation and overall patient survival prediction. *Archives of Computational Methods in Engineering*, 28(5), 4117-4152.
- Aldape, K., Brindle, K. M., Chesler, L., Chopra, R., Gajjar, A., Gilbert, M. R., & Gilbertson, R. J. (2019). Challenges to curing primary brain tumours. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(8), 509-520.
- Ambrosius, W., Michalak, S., Kozubski, W., & Kalinowska, A. (2020). Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: Current insights into the disease pathophysiology, diagnosis and management. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(1), 12-100.
- American Cancer Society, (2024). Cancer facts & figures. 20 Nisan 2025 tarihinde <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8567.00.pdf> adresinden erişilmiştir.
- Arcella, A., Limanaqi, F., Ferese, R., Biagioni, F., Oliva, M. A., Storto, M., & Fornai, F. (2020). Dissecting molecular features of gliomas: Genetic loci and validated biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2), 1-17.
- Atallah, O., Badri, S.G., Ahmed, M.S., Ahmed, F.O., Alzaidy, M.F., Abdulsada, A.M., & Hoz, S.S. (2024). Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors. Cham: Springer Nature Switzerland, s: 117-123.
- Badr, C. E., Silver, D. J., Siebzehnruhl, F. A., & Deleyrolle, L. P. (2020). Metabolic heterogeneity and adaptability in brain tumors. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77, 5101–5119.
- Badza, M. M., Barjaktarovic, M. C. (2020). Classification of brain tumors from MRI images using a convolutional neural network. *Applied Sciences*, 10(6), 1-13.
- Baily, P., Cushing, H. (1926). A classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of progress. Philadelphia: JB Lippincolt Company, s: 287.
- Bashir, N. (2011). MAG does not require NgR1, PirB or sialic acid binding to inhibit neurite outgrowth. New York: City University of New York.
- Beera, K. G., Li, Y. Q., Dazai, J., Stewart, J., Egan, S., Ahmed, M., & Nieman, B. J. (2018). Altered brain morphology after focal radiation reveals impact of off-target

effects: Implications for white matter development and neurogenesis. *Neuro Oncology*, 20(6), 788-798.

Bent, M. J., Weller, M., Wen, P. Y., Kros, J. M., Aldape, K., & Chang, S. (2017). A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics. *Neuro Oncology*, 19(5), 614-624.

Berghoff, A. S., Kiesel, B., Widhalm, G., Wilhelm, D., Rajky, O., Kurscheid, S., & Preusser, M. (2017). Correlation of immune phenotype with IDH mutation in diffuse glioma. *Neuro Oncology*, 19(11), 1460-1468.

Bertero, L., Ricci, A. A., Tampieri, C., Cassoni, P., & Modena, P. (2022). Ependymomas. *Pathologica*, 114(6), 436-446.

Bizen, N., Takebayashi, H. (2025). Diverse functions of DEAD-box proteins in oligodendrocyte development, differentiation, and homeostasis. *Journal of Neurochemistry*, 169(1), 138-162.

Bolayır, A. (2018). The relationship between lymphocyte/monocyte ratio and short-term mortality in acute ischemic stroke patients. *Cumhuriyet Medical Journal*, 40(2), 128-134.

Bouchet, P., Deloges, J.B., Bacara, H., Pusel, G., Pinot, L., Elbaz, O., Boutry, N. (2022). An efficient cascade of U-Net-Like convolutional neural networks devoted to brain tumor segmentation. Cham: Springer Nature, s: 149-161.

Butt, C.M., Salem, N. (2015). Mechanisms of DHA in neurodevelopment and brain protection. Florida: Boca Raton.

Cairncross, J. G., Ueki, K., Zlatescu, M. C., Lisle, D. K., Finkelstein, D. M., Hammond, R. R., & Louis, D. N. (1998). Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(19), 1473-1479.

Canadian Cancer Society, (2024). Survival Statistics For Brain And Spinal Cord Tumours. 22 Nisan 2025 tarihinde <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/brain-and-spinal-cord/prognosis-and-survival/survival-statistics> adresinden erişilmiştir.

Choi, J. H., Ro, J. Y. (2021). The 2020 WHO classification of tumors of soft tissue: Selected changes and new entities. *Advances in Anatomic Pathology*, 28(1), 44-58.

Cronin, M., Ross, J. S. (2011). Comprehensive next-generation cancer genome sequencing in the era of targeted therapy and personalized oncology. *Biomarkers in Medicine*, 5(3), 293-305.

Çaltekin, İ., Gökçen, E. (2020). Strok alt gruplarında lenfosit monosit oranı ve inflamatuvar belirteçlerdeki değişimin değerlendirilmesi. *Bozok Tıp Dergisi*, 10(1), 190-195.

Dash, P. K., Zhao, J., Hergenroeder, G., & Moore, A. N. (2010). Biomarkers for the diagnosis, prognosis, and evaluation of treatment efficacy for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*, 7(1), 100-114.

Dizdar, S. K., Akpınar, M., Ekşi, N., Rıfkı, D., Dizdar, D., Başak, Ş. T., & Coşkun, B. U. (2022). The role of lymphocyte-monocyte ratio in determining predicting recurrence and prognosis in laryngeal cancer. *Elektronik Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 21(1), 37-49.

Eisenhofer, G., Lenders, J. W., Siegert, G., Bornstein, S. R., Friberg, P., Milosevic, D., & Pacak, K. (2012). Plasma methoxytyramine: A novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status. *European Journal Of Cancer*, 48(11), 1739-1749.

Erben, S. D., Kılıç, F., Ünsal, M., Aytekin, O., Cömert, G. K., Karalök, A., & Tulunay, G. (2021). Preoperatif nötrofil/lenfosit, lenfosit/monosit ve trombosit/lenfosit oranlarının seröz over kanseri sağ kalımındaki yeri. *Balıkesir Medical Journal*, 5(1), 43-53.

Faisal, S. M., Comba, A., Varela, M. L., Argento, A. E., Brumley, E., Abel, C., & Lowenstein, P. R. (2022). The complex interactions between the cellular and non-cellular components of the brain tumor microenvironmental landscape and their therapeutic implications. *Frontiers in Oncology*, 12, 1-26.

Faline, J. R., Lee, E. Q. (2018). Brain tumors. *The American Journal Of Medicine*, 131(8), 874-882.

Fan, H. Y., Liang, X. H., & Tang, Y. L. (2024). Neuroscience in peripheral cancers: Tumors hijacking nerves and neuroimmune crosstalk. *MedComm*, 5(11), 1-27.

Florian, Ş.I., Şuşman, S. (2018). Diffuse astrocytoma and oligodendroglioma: An integrated diagnosis and management. New York: IntechOpen.

Frappaz, D., Levard, A., Ricard, D., Carrie, S., Schiffler, C., Xuan, K. H., & Weller, M. (2021). Assessment of Karnofsky (KPS) and WHO (WHO-PS) performance scores in brain tumour patients: the role of clinician bias. *Supportive Care in Cancer*, 29, 1883-1891.

Fuchs, T. L., Nassour, A. J., Glover, A., Sywak, M. S., Sidhu, S. B., Delbridge, L. W., & Gill, A. J. (2020). A proposed grading scheme for medullary thyroid carcinoma based on proliferative activity (Ki-67 and mitotic count) and coagulative necrosis. *The American Journal Of Surgical Pathology*, 44(10), 1419-1428.

Gao, F., Hu, J., Zhang, J., & Xu, Y. (2021). Prognostic value of peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio in lymphoma. *Journal of Cancer*, 12(12), 34-37.

Gasparini, G. (2022). Cancer-Glia Interaction in Perineural Invasion in Pancreatic Cancer: Identification of FGF-BP1 as A Molecular Target. Vita-Salute San Raffaele

Üniversitesi Uluslararası Moleküler Tıp, Doktora Tezi, İtalya (Danışman: Dr. M Schiavo).

Gesaka, S. R., Okemwa, P. M., & Mwachaka, P. M. (2024). Histological types of brain tumors diagnosed at the Kenyatta National Hospital between 2016 and 2019: A retrospective study. *Discover Oncology*, 15(1), 1-11.

Gu, L., Li, H., Chen, L., Ma, X., Li, X., Gao, Y., & Zhang, X. (2016). Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 7(22), 319-326.

Guo, Y. H., Sun, H. F., Zhang, Y. B., Liao, Z. J., Zhao, L., Cui, J., & Wang, S. H. (2017). The clinical use of the platelet/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio as prognostic predictors in colorectal cancer: A meta-analysis. *Oncotarget*, 8(12), 200-211.

Hacısalıhoğlu, P., Küçükodacı, Z., Gündoğdu, G., & Bilgic, B. (2017). The correlation between 1p/19q codeletion, IDH1 mutation, p53 overexpression and their prognostic roles in 41 Turkish anaplastic oligodendroglioma patients. *Turk Neurosurg*, 27(5), 682-689.

Han, S., Liu, Y., Cai, S. J., Qian, M., Ding, J., Larion, M., & Yang, C. (2020). IDH mutation in glioma: Molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *British Journal Of Cancer*, 122(11), 1580-1589.

Hartmann, C., Meyer, J., & Balss, J. (2009). Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: A study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.*, 118(4), 469–474.

Haynes, H. R., Piragua, S., & Kurian, K. M. (2014). Prognostic and predictive biomarkers in adult and pediatric gliomas: Toward personalized treatment. *Frontiers in Oncology*, 4(47), 1-12.

Holasek, M. (2023). Role of Glial Cells in Pathophysiology of Demyelinating Diseases of The Nervous System. Charles Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Prague (Danışman: J Kriska).

Hourani, T., Sharma, A., Luwor, R. B., & Achuthan, A. A. (2024). Transforming growth factor- β in tumor microenvironment: Understanding its impact on monocytes and macrophages for its targeting. *International Reviews of Immunology*, 8(2), 1-16.

Hu, N., Richards, R., & Jensen, R. (2016). Role of chromosomal 1p/19q co-deletion on the prognosis of oligodendrogliomas: A systematic review and meta-analysis. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 5, 58-63.

Hu, X., Xu, W., Ren, Y., Wang, Z., He, X., Huang, R., & Cheng, L. (2023). Spinal cord injury: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction And Targeted Therapy*, 8(1), 1-28.

Huo, D., Yang, L. (2024). Significance of the neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in peripheral blood for endometrial cancer. *American Journal of Translational Research*, 16(11), 66-89.

Islam, M. M., Satıcı, M. O., & Eroglu, S. E. (2024). Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 24(1), 8-19.

İlçe, A., Totur, B., & Özbayır, T. (2010). Beyin tümörlü hastaların uluslararası NANDA hemşirelik tanılarına göre değerlendirilmesi: Bakım önerileri. *Journal of Neurological Sciences*, 27(2), 178-184.

Jain, S.L. (2013). *Malignant: How cancer becomes us*. California: University of California Press, s: 289.

Jansen, M., Yip, S., & Louis, D. N. (2010). Molecular pathology in adult gliomas: Diagnostic, prognostic, and predictive markers. *The Lancet Neurology*, 9(7), 717-726.

Jiang, W. G., Sanders, A. J., Katoh, M., Ungefroren, H., Gieseler, F., Prince, M., & Santini, D. (2015). Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. *Cancer Biology*, 35, 244-275.

Jin, J., Yang, L., Liu, D., & Li, W. M. (2021). Prognostic value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Technology In Cancer Research & Treatment*, 20, 1-10.

Jonquieres, G., Fröhlich, D., Klugmann, C. B., Wen, X., Harasta, A. E., Ramkumar, R., & Klugmann, M. (2016). Recombinant human myelin-associated glycoprotein promoter drives selective AAV-mediated transgene expression in oligodendrocytes. *Frontiers In Molecular Neuroscience*, 9, 1-14.

Kaloshi, G., Amiel, A., Diakite, F., Taillibert, S., Lejeune, J., Laigle-Donadey, F., & Hoang, K. (2007). Temozolomide for low-grade gliomas: Predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology*, 68(21), 1831-1836.

Kars, T. U., Tekinalp, A., Demircioğlu, S., & Çeneli, Ö. (2023). Diffüz büyük b-hücreli lenfomada tam kan parametrelerinin inflamasyonu ve prognozu saptamadaki önemi. *Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi*, 3(3), 97-101.

Kernohan, J. W., Mabon, R. F., Svien, H. J., Adson, A. W. (1949) A simplified classification of the gliomas. *Mayo Clin Proc.* 24, 71–75.

Khokhar, A., Sharma, P. (2022). Role of environmental factors in increased cancer incidences and health impacts. Singapore: Springer Nature Singapore, s: 721.

Kim, Y., Stolarska, M. A., & Othmer, H. G. (2011). The role of the microenvironment in tumor growth and invasion. *Progress in Biophysics And Molecular Biology*, 106(2), 353-379.

Kim, Y. H., Nobusawa, S., Mittelbronn, M., Paulus, W., Brokinkel, B., Keyvani, K., & Ohgaki, H. (2010). Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *The American Journal Of Pathology*, 177(6), 2708-2714.

Kinoshita, T., Goto, T. (2021). Links between inflammation and postoperative cancer recurrence. *Journal Of Clinical Medicine*, 10(2), 1-18.

Kinslow, C. J., Rae, A. I., Taparra, K., Kumar, P., Siegelin, M. D., Grinband, J., & Wang, T. J. (2023). MGMT promoter methylation predicts overall survival after chemotherapy for 1p/19q-codeleted gliomas. *Clinical Cancer Research*, 29(21), 4399-4407.

Kleihues, P., Burger, P.C., Scheithauer, B.W. (2012). Histological typing of tumours of the central nervous system. Berlin: Springer Science & Business Media.

Kleihues P., Cavenee W. K. (1997). Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press.

Klimstra, D. S., Modlin, I. R., Coppola, D., Lloyd, R. V., & Suster, S. (2010). The pathologic classification of neuroendocrine tumors: A review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*, 39(6), 707-712.

Komori, T. (2024). Glioneuronal and neuronal tumors: A perspective. *Pathology International*, 74(11), 625-631.

Kraybill, W. G., Harris, J., Spiro, I. J., Ettinger, D. S., DeLaney, T. F., Blum, R. H., & Eisenberg, B. (2010). Long-term results of a phase 2 study of neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall. *Cancer*, 116(19), 4613-4621.

Laquintana, V., Trapani, A., Denora, N., Wang, F., Gallo, J. M., & Trapani, G. (2009). New strategies to deliver anticancer drugs to brain tumors. *Expert Opinion On Drug Delivery*, 6(10), 1017-1032.

Lauko, A., Lo, A., Ahluwalia, M. S., & Lathia, J. D. (2022). Cancer cell heterogeneity & plasticity in glioblastoma and brain tumors. *Cancer Biology*, 82, 162-175.

Liu, Q., Ma, Z., Cao, Q., Zhao, H., Guo, Y., Liu, T., & Li, J. (2022). Perineural invasion-associated biomarkers for tumor development. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 155, 113-691.

Lombardi, G., Barresi, V., Castellano, A., Tabouret, E., Pasqualetti, F., Salvalaggio, A., & Ius, T. (2020). Clinical management of diffuse low-grade gliomas. *Cancers*, 12(10), 1-25.

Louis, D.N. (2016). WHO classification of tumors of the central nervous system. Cham: Springer International Publishing.

- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., & Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*, 114(2), 97-109.
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., Deimling, A., Branger, D., Cavenee, W. K., & Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathologica*, 131, 803-820.
- Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Branger, D., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncology*, 23(8), 1231-1251.
- Ludwig, P.E., Reddy, V., Varacallo, M. (2017). Neuroanatomy, central nervous system. Island: StatPearls Publishing.
- Lung, G. I. (2020). The therapeutic potential of dna damage repair pathways and genomic stability in lung cancer. *Era of Precision Oncology*, 28, 1-14.
- Mao, Y., Chen, D., Duan, S., Zhao, Y., Wu, C., Zhu, F., & Chen, Y. (2018). Prognostic impact of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in advanced epithelial cancers: A meta-analysis. *Cancer Cell International*, 18, 1-17.
- Margiotta, A. (2023). Role of SNAREs and rabs in myelin regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 1-11.
- Merchant, T. E., Pollack, I. F., & Loeffler, J. S. (2010, January). Brain tumors across the age spectrum: Biology, therapy, and late effects. *Radiation Oncology*, 20(1), 58-66.
- Michinaga, S., Koyama, Y. (2015). Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *International Journal Of Molecular Sciences*, 16(5), 9949-9975.
- Mizuno, H., Yuasa, N., Takeuchi, E., Miyake, H., Nagai, H., Yoshioka, Y., & Miyata, K. (2019). Blood cell markers that can predict the long-term outcomes of patients with colorectal cancer. *PLoS One*, 14(8), 1-15.
- Mohammed, B. A., Ani, M. S. (2020). An efficient approach to diagnose brain tumors through deep CNN. *Math Biosci Eng*, 18, 851–867.
- Mu, W., Dahmouh, H. (2023). Classification and neuroimaging of ependymal tumors. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 118-211.
- Nave, K. A., Werner, H. B. (2014). Myelination of the nervous system: Mechanisms and functions. *Annual Review Of Cell And Developmental Biology*, 30(1), 503-533.
- Nave, K. A., Werner, H. B. (2021). Ensheatment and myelination of axons: Evolution of glial functions. *Annual Review of Neuroscience*, 44(1), 197-219.
- Neill, K. A. (2016). Epidemiology of brain tumors. *Neurologic Clinics*, 34(4), 981-998.

- Nilsson, M., Englund, E., Szczepankiewicz, F., Westen, D., & Sundgren, P. C. (2018). Imaging brain tumour microstructure. *Neuroimage*, 182, 232-250.
- Nishijima, T. F., Muss, H. B., Shachar, S. S., Tamura, K., & Takamatsu, Y. (2015). Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*, 41(10), 971-978.
- Noveron, N., Betancourt, A., Rafael, J. (2021). Epidemiology of brain tumors. Switzerland: Springer, s: 15-25.
- Ogle, M. E., Segar, C. E., Sridhar, S., & Botchwey, E. A. (2016). Monocytes and macrophages in tissue repair: Implications for immunoregenerative biomaterial design. *Experimental Biology and Medicine*, 241(10), 1084-1097.
- Olympios, N., Gilard, V., Marguet, F., Clatot, F., Di Fiore, F., & Fontanilles, M. (2021). TERT promoter alterations in glioblastoma: A systematic review. *Cancers*, 13(5), 1-19.
- Omuro, A., Angelis, L. M. (2013). Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review. *Jama*, 310(17), 1842-1850.
- Orazio, E., Bianco, M., & Nozza, A. (2017). Advances in the treatment of paraproteinemic neuropathy. *Current Treatment Options in Neurology*, 19, 1-14.
- Pamukçu, B., Lip, G. Y., Devitt, A., Griffiths, H., & Shantsila, E. (2010). The role of monocytes in atherosclerotic coronary artery disease. *Annals of Medicine*, 42(6), 394-403.
- Pan, Y. C., Jia, Z. F., Cao, D. H., Wu, Y. H., Jiang, J., Wen, S. M., & Cao, X. Y. (2018). Preoperative LMR could independently predict overall survival of resectable gastric cancer patients. *Medicine*, 97(52), 1-7.
- Park, S. H., Won, J., Kim, S. I., Lee, Y., Park, C. K., Kim, S. K., & Choi, S. H. (2017). Molecular testing of brain tumor. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 51(3), 205-223.
- Perry, A., Wesseling, P. (2016). Histologic classification of gliomas. *Clinical Neurology*, 134, 71-95.
- Polat, Ö., Güngen, C. (2021). Classification of brain tumors from MR images using deep transfer learning. *The Journal of Supercomputing*, 77, 1-17.
- Porrata, L. F., Ristow, K., Colgan, J. P., Habermann, T. M., Witzig, T. E., Inwards, D. J., & Markovic, S. N. (2012). Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 97(2), 262-269.
- Prajapati, H. P., Kannaujia, S. K. (2022). A simplified overview of the World Health Organization classification of central nervous system tumors 2021. *Surgical Neurology International*, 13(252), 1-7.

- Quarles, R.H., Colman, D.R., Salzer, J.L., Trapp, B.D. (2023). Myelin-associated glycoprotein: Structure-function relationships and involvement in neurological diseases. Oxfordshire: Routledge.
- Querol, L., Delmont, E., & Lleixa, C. (2023). The autoimmune vulnerability of the node of Ranvier. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 28, 12-22.
- Raasakka, A., Kursula, P. (2020). Flexible players within the sheaths: The intrinsically disordered proteins of myelin in health and disease. *Cells*, 9(2), 1-33.
- Raghavendra, R. S. (2012). Benign, premalignant, and malignant lesions encountered in bariatric surgery. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 16(3), 360-372.
- Rajabally, Y. A. (2011). Neuropathy and paraproteins: Review of a complex association. *European Journal Of Neurology*, 18(11), 1291-1298.
- Rasband, M.N., Macklin, W.B. (2012). Myelin structure and biochemistry. Cambridge: Academic Press.
- Rittler, M., Campana, H., Ermini, M. L., Gili, J. A., Poletta, F. A., Pawluk, M. S., & Lopez, J. S. (2015). Gastroschisis and young mothers: What makes them different from other mothers of the same age?. *Clinical and Molecular Teratology*, 103(6), 536-543.
- Saadeh, F. S., Mahfouz, R., & Assi, H. I. (2018). EGFR as a clinical marker in glioblastomas and other gliomas. *The International Journal Of Biological Markers*, 33(1), 22-32.
- Saranya, C., Priya, J.G., Jayalakshmi, P., Pavithra, E.H. (2021). Brain tumor identification using deep learning. UK: Elsevier, s: 11.
- Schaff, L. R., Mellinghoff, I. K. (2023). Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: A review. *Jama*, 329(7), 574-587.
- Shah, S., Nag, A., Sachithanandam, S. V., & Wold, B. (2024). Predictive and prognostic significance of molecular biomarkers in glioblastoma. *Biomedicines*, 12(12), 26-64.
- Shai, R. M., Reichardt, J. K., & Chen, T. (2008). Pharmacogenomics of brain cancer and personalized medicine in malignant gliomas. *Future Oncology*, 4(4), 525-534.
- Shaikh, F., Roettger, D., Dehmeshki, J., Awan, O., Kubassova, O., & Bisdas, S. (2020). The role of imaging biomarkers derived from advanced imaging and radiomics in the management of brain tumors. *Frontiers in Oncology*, 10, 1-6.
- Shi, L., Qin, X., Wang, H., Xia, Y., Li, Y., Chen, X., & An, G. (2016). Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget*, 8(12), 187-192.

Shier, D., Butler, J., Lewis, R. (2018). Hole's essentials of human anatomy & physiology. New York: McGraw-Hill, s: 816.

Siegel, T. (2016). Clinical relevance of prognostic and predictive molecular markers in gliomas. *Advances And Technical Standards In Neurosurgery*, 43, 91-108.

Söylemezoğlu, F., Öz, B., Eğilmez, R., Pekmezci, M., Bozkurt, S., Ersen, D. A. (2022). Towards development of a standard terminology of the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system in the turkish language, and a perspective on the practical implications of the WHO classification for low and middle income countries. *Türk Patoloji Dergisi*, 38(3), 185–204.

Stadelmann, C., Timmler, S., Freer, A., & Simons, M. (2019). Myelin in the central nervous system: Structure, function, and pathology. *Physiological Reviews*, 99, 1381-1431.

Stefaniuk, P., Szymczyk, A., & Podhorecka, M. (2020). The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies—a narrative review. *Cancer Management And Research*, 2961-2977.

Stino, A. M., Elsheikh, B., & Allen, J. A. (2023). Anti–myelin-associated glycoprotein neuropathy: Where do we stand?. *Muscle & Nerve*, 68(6), 823-832.

Tang, Y., Wu, X., Li, J., Li, Y., Xu, X., Li, G., & Tian, D. S. (2024). The emerging role of microglial Hv1 as a target for immunomodulation in myelin repair. *Aging and Disease*, 15(3), 11-76.

Templeton, A. J., McNamara, M. G., Seruga, B., Badillo, F. E., Aneja, P., Ocana, A., & Amir, E. (2014). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(6), 1-12.

Tomoszkova, S., Skarda, J., & Lipina, R. (2024). Potential diagnostic and clinical significance of selected genetic alterations in glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8), 1-19.

Trisolini, E. (2020). Targeted Molecular Characterization of Adult Midline and Circumscribed Gliomas for The Identification of New Potential Targets for Personalized Therapy. Piemonte Orientale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Fossano (Danışman: Prof. Dr. R Boldorini).

Velazquez, M., Kharboosh, R., Jeanneret, S., Ramos, C., Mahato, D., Tavanaiepour, D., & Hinojosa, A. (2017). Advances in brain tumor surgery for glioblastoma in adults. *Brain Sciences*, 7(12), 1-16.

Virchow R. (1863), Die krankhaften geschwulste. Berlin: Hirschwald.

Wang, K., Xu, J., Zhang, T., & Xue, D. (2016). Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer predict the response to chemotherapy and survival outcome: A meta-analysis. *Oncotarget*, 7(28), 442-488.

- Wang, Y., Xu, C., & Zhang, Z. (2023). Prognostic value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with glioma: A meta-analysis. *BMC Medicine*, 21(1), 1-11.
- Warth, A., Cortis, J., Soltermann, A., Meister, M., Budczies, J., Stenzinger, A., & Weichert, W. (2014). Tumour cell proliferation (Ki-67) in non-small cell lung cancer: A critical reappraisal of its prognostic role. *British Journal Of Cancer*, 111(6), 1222-1229.
- Woehrer, A., Hainfellner, J. A. (2015). Molecular diagnostics: Techniques and recommendations for 1p/19q assessment. *Cns Oncol.*, 4, 295–306.
- Woo, P. Y., Li, Y., Chan, A. H., Ng, S. C., Loong, H. H., Chan, D. T., & Poon, W. S. (2019). A multifaceted review of temozolomide resistance mechanisms in glioblastoma beyond O-6-methylguanine-DNA methyltransferase. *Glioma*, 2(2), 68-82.
- Yang, Z., Ling, F., Ruan, S., Hu, J., Tang, M., Sun, X., & Long, W. (2021). Clinical and prognostic implications of 1p/19q, IDH, BRAF, MGMT promoter, and TERT promoter alterations, and expression of ki-67 and p53 in human gliomas. *Cancer Management and Research*, 163, 8755-8765.
- Yapıcıer, Ö. (2020). Pathology, epidemiology, and WHO classification of brain tumors. Switzerland: Springer, s: 327.
- Yersal, O., Barutca, S. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal Of Clinical Oncology*, 5(3), 412-424.
- Yu, W., Zhang, L., Wei, Q., & Shao, A. (2020). O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT): challenges and new opportunities in glioma chemotherapy. *Frontiers in Oncology*, 9, 1-11.
- Zhang, J., Chen, L., Zhou, R., Sun, H., Liao, Y., & Liao, W. (2016). Pretreatment lymphocyte monocyte ratio predicts long-term outcomes in patients with digestive system tumor: A meta-analysis. *Gastroenterology Research And Practice*, (1), 1-11.
- Zhang, S., Chen, J., Cheng, F., & Zheng, F. (2024). The emerging role of schwann cells in the tumor immune microenvironment and its potential clinical application. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(24), 122-137.
- Zheng, B., Tuszynski, M. H. (2023). Regulation of axonal regeneration after mammalian spinal cord injury. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24(6), 396-413.
- Zhou, C., Duan, D., & Liu, S. (2021). Predictive value of a prognostic model based on lymphocyte-to-monocyte ratio before radioiodine therapy for recurrence of papillary thyroid carcinoma. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 20, 1-10.
- Zhou, D., Gong, Z., Wu, D., Ma, C., Hou, L., Niu, X., & Xu, T. (2023). Harnessing immunotherapy for brain metastases: Insights into tumor–brain microenvironment

interactions and emerging treatment modalities. *Journal of Hematology & Oncology*, 16(1), 1-33.

Zhou, W., Wahl, D. R. (2019). Metabolic abnormalities in glioblastoma and metabolic strategies to overcome treatment resistance. *Cancers*, 11(9), 1-26.

Zhu, X., Perry, G., Smith, M. A., & Wang, Y. (2021). Myelin-associated glycoprotein in Alzheimer's disease: A potential biomarker for neuronal degeneration. *Neurology*, 76(5), 412-421.

Zülch, K.J. (2012). Brain tumors: Their biology and pathology. Berlin: Springer Science & Business Media, s: 706.

Zülch, K.J., Avtsyn, A.P., Barnar, R.O., Brucher, J.M., Earle, K.M., Fankhauser, R. (1979). Histological typing of tumours of the central nervous system. Geneva: World Health Organization, s: 19-24.

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 16.01.2025-E.438116



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu

Sayı : E-43012747-050.04-438116 -10
Konu : Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik
Kurul Başvuru Dosyası

16.01.2025

Sayın Prof. Dr. Tübet KAÇIRA

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

İlgi : 10.12.2024 tarih ve 10 sayılı başvurumuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Beyin Tümörlü Hastaların Patolojik Örneklerindeki Myelin Associated Glikoprotein'in Prognoz Üzerine Olan Etkilerinin Preop Alınan Hemogramdaki Lenfosit Monosit Oranı ile Karşılaştırılması" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kuralına gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ
Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır.

Dijitalizasyon Kodu : BSGS092FLUK Pın Kulu: 62292

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık.

Akagazisi/Sakarya

Telefon No:264 295 6639 Faks No:264 295 6629

e-Posta:etik@sakarya.edu.tr Elektronik Ad: www.tip.sakarya.edu.tr

Belge Tutarı Adresi : https://arkiviz.gov.tr/belge/57854a0f-BSGS092FLUK&5=438116

Bilgi için: Huzar Kocak

Ünvanı: Steniz İşi



ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl - Yıl)
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.