

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEYİN TÜMÖRÜ TANILI HASTALARDA MENTAL DURUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Emre ÖZTÜRK

Trabzon–2022

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEYİN TÜMÖRÜ TANILI HASTALARDA MENTAL DURUMUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Emre ÖZTÜRK

Tez Danışmanı
DR. ÖĞR. ÜYESİ GÖKÇE PINAR REİS

TRABZON-2022

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında destek ve ilgisi ile hep yanımda olan, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, güleryüzü ve samimiyetiyle bu zorlu süreci keyifli hale getiren değerli hocam ve tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Gökçe Pınar REİS'e,

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini paylaşarak eğitimime katkı sağlayan anabilim dalımızın kıymetli öğretim üyelerine,

Dört yıl boyunca birlikte çalıştığım, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım, zorlukları kolaylaştırmamı sağlayan birlikte çalıştığım tüm asistan ark.larıma, hemşirelerimize ve tüm personellerimize,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini en zor zamanlarında bile benden esirgemeyen, zorluklar karşısında güçlerini hep yanımda hissettiğim canım anneme, babama ve kardeşlerin en kıymetlisi güzel ablama,

Asistanlık hayatımın tüm zahmetli sürecini benimle yaşayan, tüm sıkıntılı ve zor zamanları kolayca atlamamı sağlayan, eğitimim için her türlü fedakarlığı yapan en büyük destekçim, yol arkadaşım ve en değerlim canım eşime,

Ve hayatın bana en güzel hediyesi olan canım oğluma,

Sonsuz teşekkür ve minnetle...

Dr. Emre Öztürk

ÖZET

Beyin Tümörü Tanılı Hastalarda Mental Durumun Değerlendirilmesi

Amaç: Beyin tümörleri çocukluk çağında en sık görülen solid tümörlerdir. Tedavi yöntemlerinde yaşanan gelişmeler hastaların nörobilişsel geleceğini ve yaşam kalitelerini sorgulamaya yönlendirmiştir. Çalışmamızda hastalara WISC-R zeka testi uygulayarak hastalık ve tedavinin etkilerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmayı beyin tümörü tanısı alan 6-16 yaş grubundaki 20 hasta ile yaş ve cinsiyeti uyumlu 20 sağlıklı çocuk oluşturdu. Bu iki gruba WISC-R zeka testi uygulandı. Hasta ve kontrol grubunun zeka testi puanları ile hasta grubu içerisinde tanı ve tedavi açısından gruplandırma yapılan hastaların puanları karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta kadın ve erkek sayıları ile yaş aralıkları eşitti. Hastaların en sık başvuru semptomu baş ağrısıydı. Hastaların %10'unda aile öyküsü vardı. En sık tanı diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler iken, en sık yerleşim yeri posterior fossa idi. Çalışmaya katılan hastalara ve kontrol grubuna uygulanan WISC-R zeka testinin sözel, performans ve tüm puan sonuçları arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,025$, $p=0,001$, $p=0,002$). Erkek hasta ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada da anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,026$, $p=0,002$, $p=0,006$). Tanıdan bu yana geçen süreler de karşılaştırıldı ve süre arttıkça zeka puanlarında düşüklük belirlendi (sırasıyla $p=0,046$, $p=0,040$, $p=0,039$).

Sonuçlar: Çalışmamız beyin tümörü tanısı alan hastaların mental durumunu değerlendiren literatürdeki az sayıda çalışmalardan biridir. Hastaların zeka puanlarının aynı yaş grubundaki kontrollere göre anlamlı derecede düştüğü ve süre arttıkça daha da belirgin hale gelmesi pediatrik beyin tümörlerinden iyileşenlerde nörobilişsel geç etkilerin izlenmesinin önemini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: WISC-R zeka testi, beyin tümörü

ABSTRACT

Evaluation of Mental Status in Patients Diagnosed with Brain Tumor

Objective: Brain tumors are the most common solid tumors in childhood. Advances in treatment methods have led patients to question their neurocognitive future and quality of life. In our study, we aimed to determine the effects of the disease and treatment by applying the WISC-R intelligence test to the patients..

Materials and Methods: This study consisted of 20 patients aged 6-16 years who were diagnosed with brain tumors and 20 age- and gender-matched healthy children. WISC-R intelligence test was applied to these two groups. The intelligence test scores of the patient and control groups and the scores of the patients who were grouped in terms of diagnosis and treatment within the patient group were compared.

Results: The number of men and women and age ranges were equal in both groups. The most common presenting symptom of the patients was headache. 10% of the patients had a family history. While the most common diagnosis was diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors, the most common location was posterior fossa. A significant difference was found between the verbal, performance and overall score results of the WISC-R intelligence test administered to the patients and the control group ($p=0.025$, $p=0.001$, $p=0.002$, respectively). A significant difference was also found in the comparison between the male patient and control group ($p=0.026$, $p=0.002$, $p=0.006$, respectively). The time elapsed since diagnosis was also compared, and as the time increased, lower intelligence scores were determined ($p=0.046$, $p=0.040$, $p=0.039$, respectively).

Conclusions: Our study is one of the few studies in the literature evaluating the mental status of patients diagnosed with brain tumors. The fact that the intelligence scores of the patients decreased significantly compared to the controls in the same age group and became more pronounced as the duration increased, revealed the importance of monitoring neurocognitive late effects in those recovering from pediatric brain tumors.

Keywords: WISC-R intelligence test, brain tumor

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Beyin Tümörlerinin Epidemiyoloji.....	3
2.2. Beyin Tümörlerinin Histoloji	6
2.3. Beyin Tümörlerinin Patoloji ve Sınıflandırması	8
2.4. Beyin Tümörlerinin Klinik Bulguları	12
2.5. Beyin Tümörlerinin Tanısı	15
2.6. Beyin Tümörlerinin Tedavisi	17
2.6.1. Cerrahi Tedavi	18
2.6.2. Kemoterapi.....	18
2.6.3. Radyoterapi	19
2.7. Sık Görülen Beyin Tümörleri.....	20
2.7.1. Gliomlar	20
2.7.2. Ependimal Tümörler	22
2.7.3. Kraniofaringiomlar	23
2.7.4 Medulloblastom.....	23
2.8. Beyin Tümörlerinin Prognuzu	26
2.9. Beyin Tümörlerinin Geç Dönem Morbiditeleri.....	27
2.9.1. Psikolojik / Sosyal Geç Etkiler	27
2.9.2. Nöroendokrin Disfonksiyon.....	28
2.9.3. Nörobilişsel Etkilenim	28
2.10 WISC-R Zeka Testi	30
2.10.1. WISC- R'ın Sözel Bölümleri	30
2.10.2. WISC- R'ın Performans Bölümler	31

3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Katılımcı Özellikleri	33
3.1.1. Dahil edilme kriterleri.....	33
3.1.2. Dışlama kriterleri.....	33
3.2. Çalışma Grubunda İncelenen Parametreler	33
3.3. İstatistiksel Yöntem	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR.....	59
7. KAYNAKLAR.....	61



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Uluslararası çocukluk çağı kanserleri sınıflaması (ICCC)	3
Tablo 2: Çocukluk çağı beyin tümörleri ile ilişkili ailesel sendromlar	6
Tablo 3: Santral sinir sistemi tümörlerinin 2016 DSÖ sınıflaması.....	9
Tablo 4: Primer beyin tümörü lokalizasyonuna özgü semptomlar	13
Tablo 5: Beyin tümörlerinin tanı ve tedavisine yönelik görüntüleme yöntemleri.....	16
Tablo 6: SSS tümörü olan çocukların tedavisinde kullanılan farklı terapötik modaliteler.....	17
Tablo 7: SSS tümörü olan hastaların başvuru semptomları	36
Tablo 8: SSS tümörü olan hastaların ailelerinde kanser öyküsü	36
Tablo 9: SSS tümörü olan hastaların tanıları.....	37
Tablo 10: SSS tümörü olan hastaların tümör yerleşim yeri	37
Tablo 11: SSS tümörü olan hastaların ve kontrol grubunun sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması	38
Tablo 12: SSS tümörü olan hastaların ve kontrol grubunun erkek cinsiyet açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması	39
Tablo 13: SSS tümörü olan hastaların ve kontrol grubunun kadın cinsiyet açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması	40
Tablo 14: SSS tümörü olan hastaların yaş açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması	41
Tablo 15: SSS tümörü olan hastaların KT süresi açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması.....	42
Tablo 16: SSS tümörü olan hastaların tümör yerleşim yeri sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 17: SSS tümörü olan hastaların aldıkları tedavi protokolleri açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 18: SSS tümörü olan hastaların tanıdan bu yana geçen süre açısından sözel test puanlarının karşılaştırılması	45
Tablo 19: SSS tümörü olan hastaların tanıdan bu yana geçen süre açısından performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması	46
Tablo 20: SSS tümörü olan hastaların remisyon durumu açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: SSS tümörlerinin histolojik alt tipe (A) ve yerleşim yerine göre (B) sıklıkları	4
Şekil 2: 0-14 Yaş gruplarındaki erkek çocuklarda görülen kanserlerin bu grup içindeki dağılımları (Türkiye birleşik veri tabanı, 2016) (diğer/tanımlanmamış malign neoplazmlar hariç).....	5
Şekil 3: 0-14 Yaş gruplarındaki kız çocuklarda görülen kanserlerin bu grup içindeki dağılımları (Türkiye birleşik veri tabanı, 2016) (diğer/tanımlanmamış malign neoplazmlar hariç)	5
Şekil 4: Beyin tümörüne moleküler bilgiler ışığında yaklaşım algoritması	9
Şekil 5: Medulloblastomun moleküler alt tiplerine göre yerleşim yerleri.....	24
Şekil 6: Medulloblastomun moleküler alt tipleri ve histolojik tiplerle bağlantısı.....	26

KISALTMALAR

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AA: Anaplastik astrositom

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CT: Cerrahi tedavi

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DGG: Düşük dereceli gliomlar

fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

GBM: Glioblastomlar multiforme

Gy: Gray

ICCC: *International Classification of Childhood Cancer*, uluslararası çocukluk çağı kanserleri sınıflaması

IQ: *Intelligence Quotient*, zeka katsayısı

KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu

KBB: Kan-beyin bariyeri

KT: Kemoterapi

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi

MB: Medulloblastom

PSS: Periferik sinir sistemi

PT: Performans testi

PET: Pozitron emisyon tomografisi

RT: Radyoterapi

SHH: Sonic Hedgehog

ST: Sözel test

RT: Radyoterapi

US: Ultrasonografi

WISC-R: *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised*, Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formu

WNT: Wingless

YGG: Yüksek Dereceli Gliomlar



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri primer ve metastatik tümörleri kapsayan geniş bir hastalık grubundan oluşur. Beyin tümörleri çocukluk çağında en sık görülen solid tümörlerdir (1). 2006-2010'da Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) teşhis edilen primer SSS tümörleri yılda 100.000 kişi başına 3,3 ile 4,5 vakada ortaya çıkmaktadır. Bu insidans, yetişkin hastalarda ortaya çıkan SSS tümörlerinin sıklığının yaklaşık olarak onda biridir (2). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın 2016 yılı kanser istatistikleri verilerine göre lösemilerden sonra ikinci sıklıkta görülen tümörler olarak bildirilmiştir (3). Supratentoryal tümörler, bebeklerde ve üç yaşına kadar olan çocuklarda ve 10 yaşından sonra daha sık görülürken, 4-10 yaş arası infratentoryal tümörler daha yaygındır (4).

Çocuklarda beyin tümörleri büyük ölçüde tümörün konumuna bağlı olarak çok farklı semptomlarla karşımıza çıkabilirler. Baş ağrısı, mide bulantısı, kusma ve görme kaybına neden olurken tümör büyümesi ile beyin omurilik sıvısı (BOS) akışının engellenmesine bağlı kafa içi basıncının artmasına neden olabilirler. Görme alanı ve hormon eksiklikleri suprasellar kitlelerin belirtileri olabilir. Ataksi genellikle posterior fossa tümörlerinde görülür. Nöbetler veya kişilik değişiklikleri özellikle frontal beyin bölgelerini içeren tümörlerden kaynaklanabilir (5).

Yakın zamana kadar pediatrik beyin tümörleri sadece histolojik kriterlere göre sınıflandırılmaktaydı (1). Tümörlerin genetik ve epigenetik profili teşhisini etkilemiş, heterojen tümör gruplarının alt gruplanmasına izin vermiş ve bazı tümör tiplerinin tamamen yeniden adlandırılmasına yol açmıştır. Bu gelişmeler yeni 2016 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasına yansıtılmıştır (6). Gelişmiş tanısal doğruluk yeni biyobelirteçlerin ve moleküler hedefli tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır. Hasta alt grupları için bu yeni tedavi seçenekleri, iyileştirilmiş sağkalım ve azalan tedavi toksisitesi ile sonuçlanmıştır (1).

Çocuklarda radyasyona maruz kalma riski olmaması nedeniyle teşhisin başlangıcında ultrasonografi (US) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. İntrakraniyal tümörlerin standart bir MRG incelemesi, başın tamamını ve mümkün olduğunca ince kesitler halinde göstermelidir. Ek bir kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) bazı tümörler için hücre yoğunluğunu (düşük dereceli gliom vs.

germinoma) veya kalsifikasyonları (kraniofarenjioma) tahmin etmek için yararlıdır (7).

Ameliyat, radyoterapi (RT), kemoterapi (KT) ve hedefe yönelik moleküler terapi içeren multimodalite yaklaşımı nedeniyle beyin tümörü olan çocuklar için sağkalım oranı artmıştır. Moleküler nöro-onkolojideki gelişmeler, geleneksel KT'ye ek olarak moleküler yolu hedefleyen yeni tedavilerin tanımlanmasına yardımcı olmuştur (8). Bin dokuz yüz doksanlardan beri çocuklarda hayatta kalma oranı çeşitli tedavilerin (görüntüleme, cerrahi, KT ve RT) ilerlemesi sayesinde artmıştır. Bu gözlem, bizi bu çocukların nörobilişsel geleceğini ve yaşam kalitelerini sorgulamaya götürmüştür. Nörobilişsel sekeller, çalışma belleği, öğrenme güçlükleri, yürütücü işlev bozuklukları, dikkat bozuklukları, muhakeme güçlükleri ve okuma güçlüklerini içermektedir (9). Nörobilişsel sekeller tartışmasız çocukluk çağı beyin tümörü hastalarının yaşadığı etkilerin en belirgin olanıdır. Çocukların beyinleri sürekli bir gelişim halindedir ve tümöre yönelik tedavilerin zararlı etkilerine karşı savunmasızdır. Tümörün varlığına ek olarak yaygın kullanılan üç tedavi yönteminin her biri (cerrahi rezeksiyon, KT ve RT) normal gelişimi etkileyebilir ve nörobilişsel sonuçlar doğurabilir (10). Örneğin, cerrahi rezeksiyon ve bununla ilgili perioperatif komplikasyonların (örn. hidrosefali) pediatrik beyin tümöründen kurtulanlarda nörobilişsel işlevi olumsuz etkilediği, tedaviyle ilişkili diğer etkiler kontrol edildikten sonra bile gösterilmiştir (11).

Ülkemizde ve yurt dışında klinik uygulama ve araştırmalarda bilişsel yapı içinde yer alan pek çok özelliği ölçmesi nedeniyle Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formu (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised: WISC-R) zeka ölçekleri arasında en sık kullanılanlardan biri olmuştur (12). Bu çalışmada 2008-2020 yılları arasında kliniğimizde tanı ve tedavi alan 6-16 yaş arasında hastalara WISC-R zeka testi uygulayarak hastaların primer hastalık ve tedavilerden ne derece etkilendiğini belirlemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

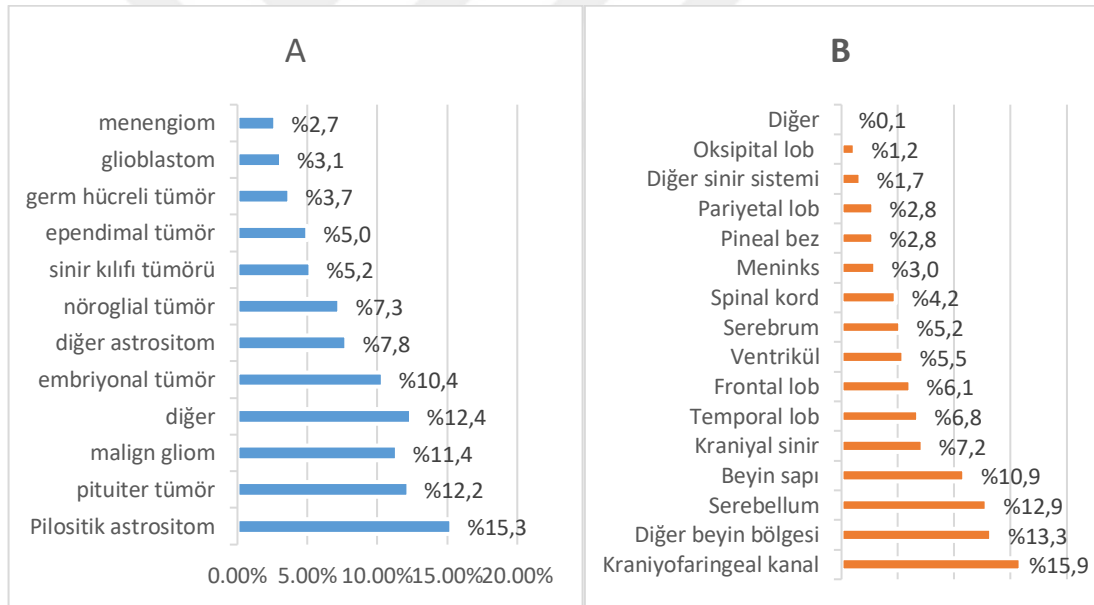
2.1. Beyin Tümörlerinin Epidemiyoloji

Kanser, çocuk ve ergen sağlığında ortaya çıkan küresel bir sorundur. Yüksek gelirli ülkelerde yaşayan kanserli çocukların teşhislerinden 5 yıl sonra hayatta kalma oranı yaklaşık %80'dir (13). Çocukluk çağı kanserleri genellikle uygun ve zamanında teşhis ve tedavi olmaz ise ölümcüldür. Yetişkin kanserlerinin aksine, sonuçları iyileştirmede etkili olan nüfus tarama programları veya yaşam tarzı değişikliği ile risk azaltma stratejileri yoktur (14). Bu yüzden hayatta kalmanın artması için, yeterli kaynak tahsisi ve sağlık sisteminin işlevselliğini sağlamak büyük önem arz etmektedir (13). DSÖ artık çocukluk çağı kanserlerinin gelişmekte olan ülkelerde büyük bir halk sağlığı problemi olduğunu vurgulamaktadır (15). DSÖ 2016 verilerine göre her yıl 0-19 yaş arası yaklaşık 300.000 çocuk kanser tanısı almaktadır ve ortalama 80.000 çocuk kanser nedeni ile hayatını kaybetmektedir (16). Çocukluk çağı kanserleri 1996 yılında ortaya konan ve en son 2005 yılında güncellenen uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına (ICCC) göre 12 grup altında incelenir (17)

Tablo 1: Uluslararası çocukluk çağı kanserleri sınıflaması (ICCC -3) (17)

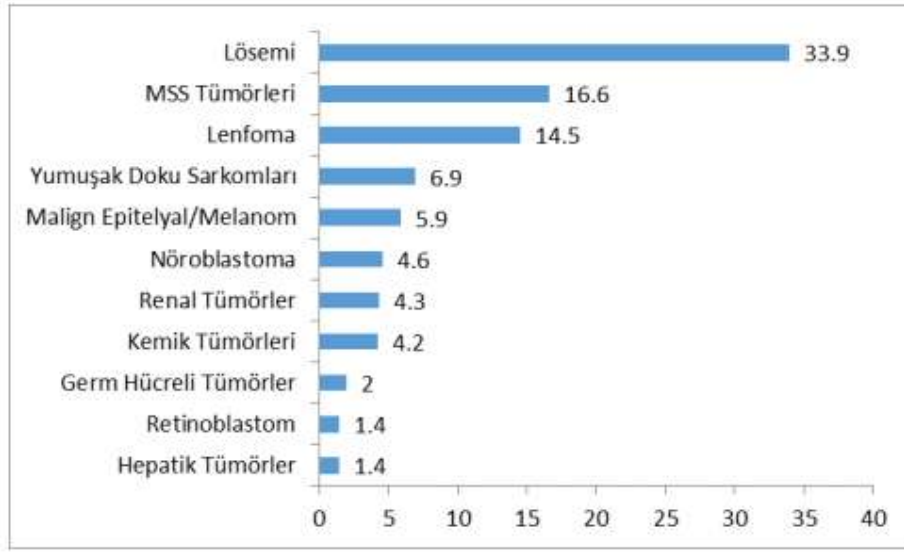
Lösemiler
Lenfomalar
Santral sinir sistemi
Nöroblastom
Retinoblastom
Böbrek tümörleri
Karaciğer tümörleri
Kemik tümörleri
Yumuşak doku sarkomları ve diğer ekstra osseöz sarkomlar
Germ hücreli tümörler
Epitelyal neoplazmlar ve kötü huylu melanomlar
Diğer malign neoplazmalar a. Diğer spesifik malign tümörler b. Diğer spesifik olmayan tümörler

SSS tümörleri, çocuklarda en sık görülen solid tümörlerdir ve çocuklarda tüm malignitelerin %15 ile %20'sini oluşturur (4). Pediatrik beyin tümörlerinin yıllık insidansı Avrupa'da ve ABD'de sırasıyla yaklaşık 2,9 ve 5,05/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (18). Çocukluktaki primer SSS tümörleri sayısız farklı tümör tipini içerir ve bunların yaklaşık %50'si tentoryumun altında ortaya çıkar (19). Çocukluk ve ergenlik dönemindeki tümörlerin en çok bulunduğu lokalizasyon hipofiz ve kraniofaringeal kanaldır (%15,9). 0-19 yaş arası çocuklar ve adolesanlar için pilositik astrositom, malign gliom ve embriyonal tümörler sırasıyla %15,3, %11,4 ve %10,4 oranında görülür. Hipofiz tümörleri en yaygın malign olmayan tümörlerdir ve bu yaş grubundaki tüm tümörlerin %12,2'sini oluşturur. Medulloblastom bu yaş grubundaki tüm embriyonal tümörlerin %63,3'ünü oluşturur (20).

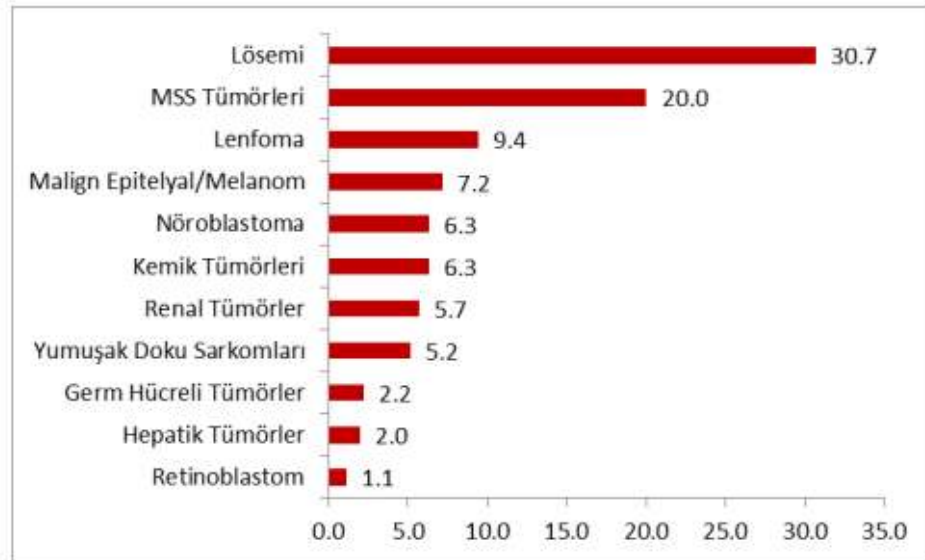


Şekil 1: SSS tümörlerinin histolojik alt tipe (A) ve yerleşim yerine göre (B) sıklıkları (22)

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2016 verilerine göre SSS tümörleri, lösemilerden sonra erkek çocuklarda %16,6, kız çocuklarda %20 oranıyla ikinci sıklıkta görülmektedir (3).



Şekil 2: 0-14 Yaş gruplarındaki erkek çocuklarda görülen kanserlerin bu grup içindeki dağılımları (Türkiye birleşik veri tabanı, 2016) (diğer/tanımlanmamış malign neoplazmlar hariç) (3)



Şekil 3: 0-14 Yaş gruplarındaki kız çocuklarda görülen kanserlerin bu grup içindeki dağılımları (Türkiye birleşik veri tabanı, 2016) (diğer/tanımlanmamış malign neoplazmlar hariç) (3)

Son yıllarda pediatrik tümör oluşumunun altında yatan patojenik mekanizmaları belirlemek için büyük çabalar sarf edilmiş ve sinyal iletim yollarındaki kromozomal anormallikler ve moleküler kusurlar spesifik tümör tipleri ile ilişkilendirilmiştir. Radyasyona kraniyal maruziyet ve ailesel sendromlar yüksek beyin tümörü insidansı ile ilişkilidir. Beyin tümörlerinin artmış insidansı ile ilişkili ailesel sendromlar vakaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Bu sendromlardan herhangi birisi ile izlenen hastalar tümör riski açısından yakından takip edilmelidir (21).

Tablo 2: Çocukluk çağı beyin tümörleri ile ilişkili ailesel sendromlar (21)

SENDROM	MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ BELİRTİLER	KROMOZOM	GEN
Nörofibromatoz tip 1 (otozomal dominant)	Optik yol gliomları, astrositom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, nörofibromlar	17q11	NF1
Nörofibromatozis tip 2 (otozomal dominant)	Vestibüler schwannomlar, meningiomlar, omurilik ependimomları, omurilik astrositomu, hamartomlar	22q12	NF2
Von Hippel-Lindau (otozomal dominant)	Hemanjiyoblastom	3p25-26	VHL
Tuberoskleroz (otozomal dominant)	Subependimal dev hücreli astrositom	9q34 16q13	TSC1 TSC2
Li-Fraumeni (otozomal dominant)	Astrositom, ilkel nöroektodermal tümör	17q13	TP53
Cowden (otozomal dominant)	Serebellumun displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos hastalığı)	10q23	PTEN
Turcot (otozomal dominant)	Medulloblastom Glioblastom	5q21 3p21 7p22	APC hMLH1 hPSM2
Nevoid bazal hücreli karsinom, Gorlin (otozomal dominant)	Medulloblastom	9q31	PTCH1

2.2 Beyin Tümörlerinin Histolojisi

İnsan sinir sistemi, her biri çok sayıda ara bağlantıya sahip olan bir trilyon nörondan oluşur. Bu nöronlardan bazıları belirli sinir merkezlerine ulaşabilecek uyarıcıları (örneği; mekanik, kimyasal, termal) almak için uzmanlaşmış reseptörlere sahiptir. Bu uyarılar daha sonra işlenmek üzere diğer

nöronlara iletilir ve bu uyarıların kaydedildiği ve/veya motor yanıtların başlatıldığı daha yüksek merkezlere ulaşır.

Anatomik olarak sinir sistemi SSS (beyin ve omurilik), periferik sinir sistemi (PSS) (kraniyal ve spinal sinirler) ve bunları birbirine bağlayan gangliyonlardan oluşur. Nöronlar ve nöroglia, sinir sistemini oluşturan iki hücre kategorisidir. Nöronlar sinir sisteminin alıcı, bütünleştirici ve motor işlevlerini yerine getirir. Nöroglial hücreler nöronları işlevlerini yerine getirmesi için destekler, korur ve yardımcı olur. Çoğu nöron üç farklı birimden oluşur; bunlar hücre gövdesi, çoklu dendritler ve bir aksondur. Akson hücreden genellikle uzun bir mesafeye uzanan ve nörondan diğer hücrelere sinyal iletmekten sorumlu olan hücredir. Dendritler diğer nöronların aksonlarına bağlanmak için mevcut yüzey alanını artıran çok sayıda kısa hücrelerdir. Sinapslar ise doğrudan hücre iletişimine izin vermek için akson ile diğer nöronlar arasında özelleşmiş hücre bağlantılarıdır (22).

2.2.1 Beyin Gelişimi

Dördüncü haftanın sonunda nöral tüpün orta beyin bölgesinde bükülmesi üç bölgeyi oluşturur: prozensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin) ve rombensefalon (arka beyin). Embriyonik beyin sapı bu noktada aşağıdaki bileşenlerden oluşur: telensefalon (serebral korteks ve korpus striatumu geliştiren) ve diensefalonu (talamus ve hipotalamusu geliştiren) ortaya çıkaran prozensefalon; orta beyinden kaynaklanan mezensefalon ve pons, serebellum ve medulla oblongatayı oluşturan rombensefalon.

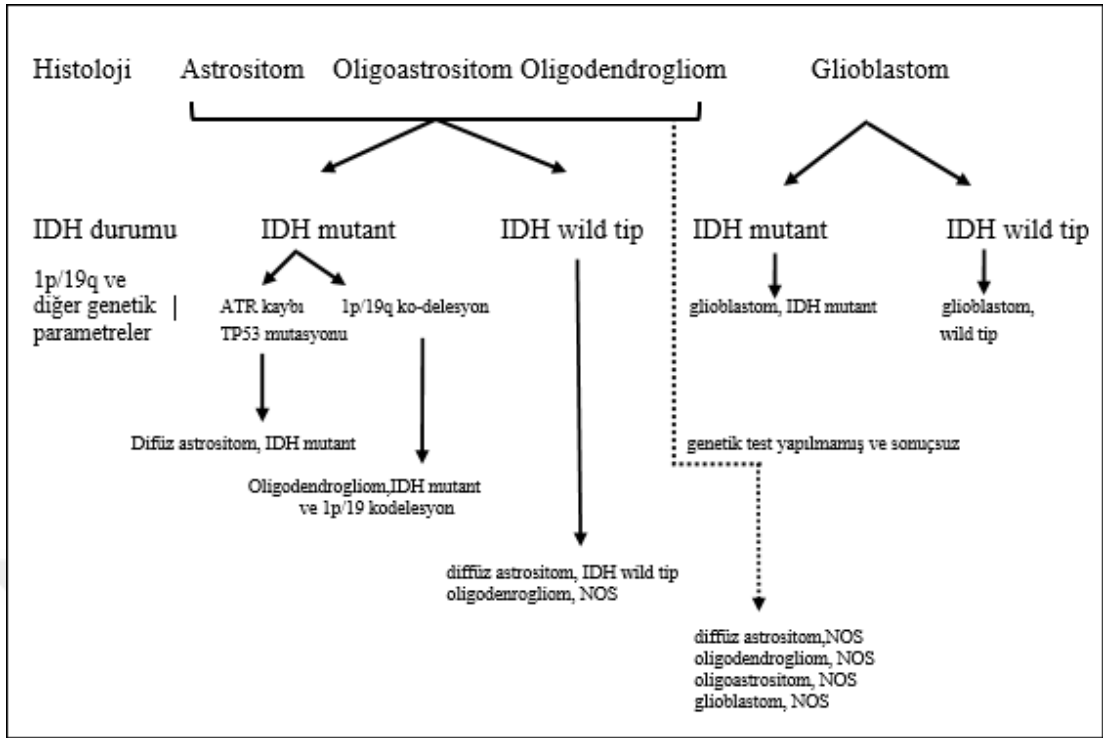
Serebral hemisferler içindeki nöral kanalın genişlemeleri diensefalon içinde bulunan üçüncü ventrikül ile iletişim kuran lateral ventrikülleri oluşturur. Orta beynin aquaduktusu üçüncü ve dördüncü ventriküllerle iletişim halindedir. On dördüncü haftada frontal, parietal, oksipital ve temporal loblar oluşur. Büyük ve küçük komissürler serebral hemisferleri birbirine bağlar. Forniksin üzerinde geriye doğru uzanan çok daha büyük bir komissür olan korpus kallozum hemisferlerin serebral korteksinin karşılık gelen alanlarını birbirine bağlar (23). Meninkslerin üç tabakası beyni ve omuriliği stabilize eder ve korur. Bu tabakalar: en dışta dura mater, araknoid ve en içte pia materdir. Dura büyük kan damarları, sinirler ve lenfatikler içerir.

Araknoid ve pia mater, duradan daha ince ve daha hassastır, birlikte leptomeninks olarak bilinirler (24). Lateral, üçüncü ve dördüncü ventriküllerin koroid pleksusları her 24 saatte yaklaşık 500 mililitre BOS üretir. BOS interventriküler foramen yoluyla beynin lateral ventriküllerinden üçüncü ventriküle akar. BOS serebral aquaduktus yoluyla dördüncü ventriküle iner. Orta ve lateral açıklıklar yoluyla beyin ve spinal subaraknoid boşluğa ulaşır. BOS'un bir kısmı foramen magnumdan aşağı inerek yaklaşık 12 saat içinde lomber bölgeye ulaşır (23).

2.3. Beyin Tümörlerinin Patoloji Ve Sınıflandırması

Tarihsel olarak, SSS tümörlerinin sınıflandırılmasında yalnızca mikroskopi ve immünohistokimyasal analizden elde edilen bulgular kullanılmaktaydı. Beyin tümörlerinde tümör oluşumunu etkileyen (epi) genetik ve transkriptomik faktörlerin artan keşfi çok sayıda önemli prognostik belirleyicilerin keşfedilmesine yol açmıştır (25). İki bin on altı yılında DSÖ, SSS Tümörlerinin Sınıflandırılmasında tümör oluşumunun temelini oluşturduğu bilinen genotipik değişikliklere dayalı bir sınıflandırma sistemi ekleyerek büyük bir değişikliği ortaya koymuştur. Bu entegre fenotipik ve genotipik sınıflandırma sisteminin amacı tedavilerin kullanımına rehberlik etmek ve tedavi yanıtının tahmin edilmesine yardımcı olmaktır. İki bin on altı sınıflandırma sistemi özellikle yaygın gliomlar ve medulloblastomlar olmak üzere belirli tümör kategorilerinin önemli ölçüde yeniden yapılandırılmasına yol açmıştır.

Aşağıda şekil bu sınıflamayla alakalı yaklaşım algoritmasını içermektedir. Örneğin diffüz gliomlar histolojik olarak astrositomlar, oligodendrogliomlar ve oligoastrositomlar (bu 2016 DSÖ sınıflandırmasına dayanan nadir bir durumdur) olarak ve genetik olarak IDH-mutant ve IDH-wild-tipi tümörler olarak sınıflandırılabilir. IDH-mutant tümörler ayrıca 1p/19q ko-delesyon durumuna göre kategorize edilebilir (1p/19q ko-delesyon, 1p/19q sağlam). Tanım olarak oligodendrogliomlar IDH mutasyonu ve 1p/19q ko-delesyon taşıyan gliomlardır. 1p/19q ko-delesyonu göstermeyen IDH-mutant gliomlar, diffüz astrositomlar olarak kategorize edilir. Genetik test yapılamazsa veya sonuçsuz ise, tümör başka türlü tanımlanmamış (NOS) olarak sınıflandırılır (26).



Şekil 4: Beyin tümörüne moleküler bilgiler ışığında yaklaşım algoritması (29)

Tablo 3: Santral sinir sistemi tümörlerinin 2016 DSÖ sınıflaması (27)

1. Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler
a) Diffuz astrositom, IDH mutant
i) Gemistositik astrositom, IDH mutant
b) Diffuz astrositom, IDH mutant olmayan
c) Diffuz astrositom, tanımlanmamış
d) Anaplastik astrositom, IDH mutant
e) Anaplastik astrositom, IDH mutant olmayan
f) Anaplastik astrositom, tanımlanmamış
g) Glioblastom, IDH mutant
h) Glioblastom, IDH mutant olmayan
i) Dev hücreli glioblastom
ii) Gliosarkom
iii) Epiteloid glioblastom

-
- i) Glioblastom, tanımlanmamış
 - j) Diffuz orta hat gliomu, H3K27 mutant
 - k) Oligodenroglom IDH mutant ve 1p/9q kayıplı
 - l) Oligodendroglom, tanımlanmamış
 - m) Anaplastik Oligodenroglom IDH mutant ve 1p/9q kayıplı
 - n) Anaplastik Oligodenroglom, tanımlanmamış
 - o) Oligoastrositom, tanımlanmamış
 - p) Anaplastik oligoastrositom, tanımlanmamış
 - q) Diğer astrositik tümörler
 - i) Pilositik astrositom
 - (1) Pilomiksoid astrositom
 - ii) Subependimal büyük hücreli astrositom
 - iii) Pleomorfik astrositom
 - iv) Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom

2) Ependimal tümörler

- a) Subependimom
- b) Miksopapiller ependimom
- c) Ependimom
 - i) Papiller ependimom
 - ii) *Clear cell* ependimom
 - iii) Tanisitik ependimom
- d) Ependimom RELA pozitif
- e) Anaplastik ependimom

3) Diğer gliomlar

- a) 3. ventrikül koroid gliomu
- b) Anjiyosentrik gliom
- c) Astroblastom
- 4) Koroid pleksus tümörleri
 - a) Koroid pleksus papillomu
 - b) Atipik koroid pleksus papillomu
 - c) Koroid pleksus karsinomu

5) Nöronal ve miks nöroglial tümörler

-
- a) Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör
 - b) Gangliositom
 - c) Gangliogliom
 - d) Anaplastik gangliogliom
 - e) Displastik serebellar gangliositom (Lhermitte-Duclos Hastalığı)
 - f) Desmoplastik infantil astrositom ve gangliogliom
 - g) Papiller glionöronal tümör
 - h) Rozet formasyonu gösteren glionöronal tümör
 - i) Santral nörositom
 - j) Diffuz leptomeningial glionöronal tümör
 - k) Ekstraventriküler nörositom
 - l) Serebellar liponörositom
 - m) Paraganliom
- 6) Pineal parankim tümörleri
-

- a) Pineositom
- b) Orta derecede diferansiasyon gösteren pineal parankim tümörü
- c) Pineablastom
- d) Pineal parankimin papiller tümörü

7) Embriyonel tümörler

- a) Medulloblastom moleküler sınıflama
 - i) WNT yolağı aktif medulloblastom
 - ii) SHH yolağı aktif medulloblastom
 - (1) SHH yolağı aktif TP53 mutant medulloblastom
 - (2) SHH yolağı aktif TP53 mutant olmayan medulloblastom
 - (1) Grup 3 medulloblastom
 - (2) Grup 4 medulloblastom
 - iii) Yoğun nodularite içeren medulloblastom
 - iv) Anaplastik/büyük hücreli medulloblastom
 - c) Medulloblastom tanımlanmamış
 - d) Çok katlı rozet içeren embriyonel tümör C19MC pozitif
 - e) Çok katlı rozet içeren embriyonel tümör C19MC tanımlanmamış
-

-
- f) Medulloepitelyom
 - g) SSS nöroblastom
 - h) SSS ganglionnöroblastom
 - i) SSS embriyonel tümör, tanımlanmamış
 - j) Atipik teratoid/rabdoid tümör
 - k) Rabdoid özellik gösteren SSS embriyonel tümör
- 8) Kranial ve paraspinal sinir tümörleri
-

- a) *Schwannom*
 - i) Selüler *schwannom*
 - ii) Pleksiform *schwannom*
-

2.4. Beyin Tümörlerinin Klinik Bulgular

Beyin tümörlerinin onları tarifleyen net patognomonik özellikleri yoktur. Bu da genellikle erken teşhisi zorlaştırır (28). Beyin tümörlerinin semptomları ve bulguları çeşitlidir. Bu bulgular etkilenen beyin kısmı, çocuğun gelişim aşaması, yeteneği ve kafa içi basıncının yükselip yükselmediğine göre değişir (29). Çocuklar genellikle artmış kafa içi basıncını yansıtan semptomlarla başvururlar. Baş ağrısı ve kusma, kafa içi basıncının yükselmesiyle ilişkilidir. Ancak bu semptomlar daha yaygın durumlara (örn., migren baş ağrısı ve mide-bağırsak hastalığına bağlı kusma) atfedilen veya köken olarak psikolojik olarak kabul edilen semptomlardır (28). Baş ağrısı ve kusmaya ek olarak tanı anında sıralanan semptom ve bulgular şunlardır: Makrosefali, sinirlilik, uyuşukluk, anormal yürüyüş ve koordinasyon zorlukları, kilo kaybı, klinik olarak belirgin hidrocefali (şişkin fontanel), nöbet, papilödem, değişen bilinç seviyesi, şaşılık, anormal göz hareketleri, gelişimsel gecikme ve hemipleji (30). Yaş, SSS tümörlü çocuklarda semptomların ortaya çıkmasını etkileyen önemli bir faktördür. İki yaşından büyük çocuklarda en yaygın ilk belirti baş ağrısı, bulantı/kusma, nöbet, diplopi, ataksi ve davranış değişiklikleridir. İki yaşından küçük çocuklarda en yaygın ilk belirti nöbetler, kusma ve davranışsal değişikliklerdir (31).

Beyin tümörlerinin yerleşim yerlerine göre belirti ve bulguları değişiklik göstermektedir. Supratentoryal tümörler nöbet, motor ve görsel işlev bozukluğu ile daha çok ortaya çıkar. İnfratentoryal tümörlü hastalarda baş ağrısı, kusma ve papil

ödem daha hızlı gelişir ve beyin omurilik sıvısının akışının engellenmesine bağlı hidrosefali bu hastalarda daha olasıdır. Beyin sapı tümörlü çocuklarda şaşılık, yüz felci görülebilir (28). Aşağıdaki tabloda tümörün yerleşim yerine göre gösterdiği semptomlar özetlenmektedir (32).

Tablo 4: Primer beyin tümörü lokalizasyonuna özgü semptomlar (32)

Tümör yeri	İlgili Semptomlar
Frontal lob	Hemiparazi, hemipleji gibi motor fonksiyon bozuklukları, kişilik,davranış ve ruhsal değişiklikler, akıcı konuşma bozuklukları.
Temporal lob	Hemiparazi, görme bozuklukları, hafıza bozuklukları, konuşma-dil bozuklukları, psikomotor nöbetler.
Pariyetal lob	Duyusal bozukluklar, ilgisizlik, sağ-sol ayırım bozuklukları. Oksipital lob Görme bozuklukları.
Ventrikül	Beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşımında tıkanıklık, KİBAS
Serebellum	Ataksi, koordinasyon bozukluğu, nistagmus, bulantı.
Beyin sapı	Kranial sinir bozuklukları, motor-duyusal bozukluklar, ataksi, koordinasyon bozukluğu, bulantı, kusma, bradikardi, kanbasıncında yükselme, nörojenik hiperventilasyon gibi otonom sinir sistemi bozuklukları.
Kranial sinirler	Kranial sinir fonksiyonunda yetersizliklere özgü bozukluklar

2.4.1 Çocukluk Çağı SSS Tümörlerinde Sık Görülen Belirti ve Bulgular

Baş ağrısı: Beyin tümörü olan çocuklar, yetişkinlere göre daha az olmasına rağmen sıklıkla baş ağrısı ile başvururlar. Ancak baş ağrısı ile başvuran çocuklar arasında beyin tümörü tanısı alanların sayısı azdır (36). Kronik ve tekrarlayan baş ağrısı olan 6 yaşından küçük 105 çocuktan oluşan bir seride Raieli ve ark.ları sadece 3 (%2.85) beyin tümörü vakası tespit etmiştir (33). Baş ağrısı, beyin tümörlerinde kafa içi basıncın artmasıyla ilişkilidir fakat migren, gastroenterit veya

psikolojik/davranışsal durumlar gibi daha yaygın pediatrik bozukluklarla da olur (28). Baş ağrısı olan 7 yaşından küçük 104 çocuktan oluşan diğer bir seride en sık neden migrendi ve bu hastalarda beyin tümörü saptanmadı (34).

Kusma: Kusma çocukluk çağı beyin tümörlerinin en sık görülen semptomlarından. Daha çok posterior fossa tümörlerinde görülür (35). İki haftadan daha fazla kusma şikayeti devam eden hastaların ileri merkeze sevk edilerek beyin tümörü olasılığı da dahil ayrıntılı değerlendirilmesi gerekmektedir (36).

Nöbet: Nöbet beyin tümörlerinin en yaygın belirtileri arasındadır. Beyin tümürlü hastalarda epilepsi sıklığı tümör tipine bağlı olarak %30 ile %100 arasında değişmektedir (37). Tüm tümör tipleri arasında nöbetler en çok glionöronal tümörlerde (%70-80) özellikle frontotemporal veya insular lezyonlu hastalarda görülür (38). Tümöre bağlı nöbetler genellikle fokal nöbetlerdir. Nöbetler ilk semptom olarak veya hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir. Beyin tümörleri ile ilişkili epilepsi, antiepileptik ilaçlara dirençli olma eğilimindedir ve tümörün tedavisi nöbet tedavisi için de ana adımdır (39).

Ataksi: Ataksi, özellikle posterior fossa tümörlerinde sık görülen semptom ve tedavi sekelidir. Bu sekel primer tümör tamamen iyileşse dahi çocukların önemli bir kısmında ince koordinasyondaki hafif zorluklardan, gövde ve ekstremiteler koordinasyonunun derin disfonksiyonuna kadar değişen uzun vadeli bozukluklara yol açar (40).

Görme bozuklukları: Beynin önemli bir kısmı görme ile ilgilidir. Pediatrik beyin tümörleri, hem afferent hem de efferent görme yollarında hasara neden olabilir. Normal görme yollarındaki bu hasar kalıcı görme kaybına veya şaşılık ve nistagmus gibi diğer hastalıklara yol açabilir (41). İntrakranial kitlesi olan 129 çocukla yapılan bir çalışmada nöro-oftalmik bulgular olarak paralitik olmayan şaşılık 33, altıncı sinir felci 19 ve yedinci sinir felci 12 vakada görülmüştür (42).

Papil ödem: Obstrüktif hidrosefali, kitle etkisi, leptomeningeal hastalık, venöz sinüs sisteminin invazyonu veya tıkanması kafa içi basıncının artmasına ve papil ödeme yol açarak görme kaybına neden olabilir (41). 38 hasta üzerine oftalmoloji kliniğinde yürütülen retrospektif bir çalışmada 38 hastanın 6'sında (%15.8)

intrakraniyal tümör tespit edilmiş diğer papilödem nedenleri idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon, kraniyosinostozis ve primer hidrosefali olarak sıralanmıştır (43).

Endokrinopatiler: Çocukluk çağı beyin tümörü tanı ve tedavisi alanlar çeşitli yan etkiler açısından yüksek risk altındadır. Çocukluk çağı beyin tümörlerinden sağ kalanların %43'ünde bir veya daha fazla endokrin durum rapor edilmiştir (44). Potansiyel endokrin sorunlar arasında büyüme hormonu eksikliği, hipotiroidizm, adrenokortikotropin eksikliği, hiperprolaktinemi, erken ergenlik, hipogonadizm, metabolik sendrom ve hipotalamik obezite vardır (45).

2.5. Beyin Tümörlerinin Tanısı

Primer beyin tümörlerinin klinik belirti ve semptomları jeneralize veya fokal olabilir (46). Baş ağrısı ve nöbetler gibi jeneralize semptomlar kafa içi basıncının artmasına bağlıdır. Tek taraflı güçsüzlük veya kişilik değişiklikleri gibi odak semptomlar doku hasarı veya özelleşmiş bölgelerin basısına bağlıdır. Düşük dereceli tümörlerde veya hastalığın ilk aşamalarında semptomlar genellikle fokaldır, tümör boyutu büyüdükçe ve yayıldıkça jeneralize semptomlara ilerler.

Tümörle ilişkili baş ağrısının klasik olarak şiddetli, sabahları daha kötü olduğu, bulantı ve kusmayla ortaya çıktığı düşünülür. Bununla birlikte, beyin tümörü olan hastalar daha çok bifrontal, gerilim tipi baş ağrısı bildirirler. Uzun süreli bulantı, kusma, nöbetler, baş ağrısı paterninde değişiklik, nörolojik semptomlar veya pozisyonel kötüleşme ile birlikte kronik, kalıcı baş ağrısı olan herhangi bir hasta beyin tümörü açısından değerlendirilmelidir. Bilişsel işlev bozukluğu (örneğin, dil, dikkat işlevi) beyin tümörü olan kişilerde yaygındır. Tümörden şüphelenildiğinde öykü ve fizik muayeneye ek olarak fundoskopi ve dikkatli nörolojik muayene yapılmalıdır. Bu muayene kraniyal sinirler, motor, duyuşal ve serebellar fonksiyonlarla beraber zihinsel durumun değerlendirmesini de içermelidir (46).

Tanı, uygun beyin görüntülemesi ile başlar ve ardından tanıyı doğrulamak için histopatolojik yöntemler kullanılır. Beyin tümörlerinin değerlendirilmesi ve tedavisinde çeşitli görüntüleme yöntemleri yardımcı olabilir. Yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme tekniklerindeki son gelişmelerle tümörün yerini ve biyolojik aktivitesi belirlenebilir. Bu teknikler aynı zamanda tedavinin etkilerini

değerlendirmek, tümör nekrozunu radyasyon nekrozundan ayırmak ve tümörün progresyonunu belirlemek için de kullanılır (47).

Tablo 5: Birincil beyin tümörlerinin tanı ve tedavisine yönelik görüntüleme yöntemleri (47)

Görüntüleme Yöntemi	Kullanıldığı Yer
BT	Tümörün lokalizasyonu ve boyutlarının, morfolojisinin tanımlanması
MRG	Yüksek çözünürlüklü görüntü ile tümörün ve çevre yapıların lokalizasyonu, supra ve subtentoryal tümörlerin teşhisi, eksen dışı ve eksen içi tümörlerin teşhisi, üç boyutlu görüntüleme ile ameliyat öncesi planlama, stereotaktik biyopsi, radyoterapi
DTG	Tümör sınırı ve beyaz cevher arasında uzaysal ilişkiler kurmak, tümör büyümesi veya rezeksiyonunun neden olduğu beyaz cevher yollarının ilerlemesini ve gerilemesini değerlendirmek
fMRG	Dil, motor ve hafıza fonksiyonlarını kontrol eden kortikal bölgeleri lokalize ederek beyin cerrahisi planlaması ve nörolojik risk değerlendirmesi
MRA	Tümör vaskülaritesini anlamak ve tümör ile kan damarları arasındaki anatomik ilişkiyi belirlemek
MRS	Tümör hakkında biyokimyasal ve metabolik bilgilerin elde edilmesi, hücresel içeriklerin değerlendirilerek tümör tipi ve derecesinin belirlenmesi, tümörün radyasyon nekrozundan ayırt edilmesi
PET	Tümör agresifliğinin metabolik değerlendirmesi (derece), tümör içindeki yüksek metabolik alanların değerlendirilmesi, tümör nüksü ile radyasyon nekrozu arasında ayırım yapılması, kortikal bölgelerin fonksiyonel lokalizasyonu, hastanın sağkalımı ve prognozunun tahmin edilmesi

BT= Bilgisayarlı tomografi, DTG= Difüzyon tensör görüntüleme, fMRG= Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, MRA= Manyetik rezonans anjiyografi, MRG= Manyetik rezonans görüntüleme, MRS= Manyetik rezonans spektroskopisi, PET= Pozitron emisyon tomografisi.

2.5.1. Beyin Tümörlerinin Histolojisi

Bir beyin tümörünün tipi ve derecesini belirlemek için tümör dokusu biyopsi veya cerrahi ile alınmalıdır. Doğru histolojik teşhis ve patolojik çalışma için stereotaktik biyopsi veya açık kraniyotomi ile elde edilen yeterli doku örneği gerekir (48).

2.6. Beyin Tümörlerinin Tedavisi

Çocukluk çağı beyin tümörlerinin beş yıllık genel sağkalım oranı son 40 yılda %35'ten %65'e yükselmiştir (49). Nörogörüntüleme, nöroşirürji, radyoterapi, kemoterapi ve hedeflenen moleküler terapideki gelişmelerin kombinasyonu genel sağkalım oranında ciddi bir iyileşmeye katkıda bulunmuştur. Bununla birlikte, beyin sapı gliomları gibi bazı ölümcül tümörlerin medyan bir yıllık sağkalım oranı aynı oranda devam etmektedir. Bu nedenle geleneksel tedavilerle birlikte genel hayatta kalma oranını artırmak için moleküler terapi yöntemleri denenmeye başlanmıştır (50).

Aşağıda tabloda konvansiyonel tedavi yöntemleri ve bunların eşliğinde yeni tedavi stratejileri gösterilmektedir (50).

Tablo 6: SSS tümörü olan çocukların tedavisinde kullanılan farklı terapötik modaliteler (50)

Konvansiyonel tedavi yöntemleri	Daha yeni tedavi stratejileri
Cerrahi tedavi	BT veya MRG rehberliğinde cerrahi Endoskopik ventrikülostomi
Radyoterapi	3D-konformal RT Stereotaktik RT Yoğunluk ayarlı RT
Kemoterapi	Miyeloablatif kemoterapi, farklılaştırıcı ajanlar
Moleküler Hedefli Tedavi	İmmünoterapi, gen tedavisi

2.6.1. Cerrahi Tedavi (CT)

Beyin tümörlerinde cerrahi müdahalenin üç amacı vardır; histopatolojik ve sitogenetik amaçlı doku biyopsisi sağlamak, en az nörolojik sekel ile maksimum tümör çıkarılmasını sağlamak, BOS tıkanıklığına bağlı olarak artan intrakraniyal basıncı azaltmak (51). Cerrahi rezeksiyonun kapsamı, uzun dönem sağkalım oranı ile ilişkilidir. Radikal rezeksiyon idealdir, ancak yüzeysel alanlarda bulunan SSS tümörlerinin sadece %50'sinde ve derin veya orta hat tümörlerinin yaklaşık %8'inde mümkündür. Bununla birlikte MRG veya BT kılavuzluğunda stereotaktik cerrahi tekniklerin ortaya çıkmasıyla cerrahi sonrası morbiditede önemli oranda iyileşme olmuştur (50). İntraoperatif haritalama ve görüntüleme tekniklerinin iyileştirilmesi beynin belirgin alanlarına verilen hasarı en aza indirmiştir (52). Endoskopik üçüncü ventrikülostomi gibi prosedürlerin ortaya çıkışı, posterior fossa tümörleri ve tektal plaka gliomlarına bağlı nonobstrüktif hidrosefali tedavisinde başarılı olmuştur (53). Bir başka yeni eğilim, ikinci bakış cerrahisinin kullanılmasıdır. Bunun ependimomlar ve kötü huylu germ hücreli tümörler gibi bazı tümörlerde daha iyi sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir. Birincil ameliyatı takiben verilen kemoterapi tümör boyutunu ve damarlanmayı azaltmaya yardımcı olarak daha kolay bir ikinci bakış ameliyatı sağlar. İkinci ameliyatta radikal bir rezeksiyon ile tümör başka herhangi bir adjuvan tedaviye gerek kalmadan takip edilebilir (54).

2.6.2 Kemoterapi

Son otuz yılda kemoterapötik ajanlar sayısız program, doz ve kombinasyonlarla pediatrik beyin tümörlerinin tedavisi için kapsamlı bir şekilde kullanılmıştır. Başta medulloblastomlu hastalar olmak üzere belirli çocuk grupları için dikkate değer ilerlemeler sağlanmış ve bu sonuçta kemoterapi kilit bir rol oynamıştır (55). Bununla birlikte, bu tür hayatta kalma başarısına ulaşmak için KT ve RT kullanmak çoğu kez nörobilişsel ve nöroendokrin morbiditelere yol açar (56). Karboplatin, vinkristin, siklofosamid, sisplatin, lamustin ve temozolomid gibi ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda çocukluk çağı beyin tümörlerinde kullanılan daha yeni bir ilaç olan temozolomid yalnızca kısıtlı ve kısa süreli yanıt alınmıştır. Bu nedenle terapötik etkinliğini arttırmak için farklı biyolojik ajanlarla

kullanılmaktadır. Yetişkinlerde farklılaştırıcı madde *cis*- retinoik asit ile temozolomid kullanılarak altı aylık progresyonsuz sağkalımda %20 artışın gösterildiği yeni bir faz II çalışması tamamlanmıştır (50). Metastatik olmayan medulloblastomlu çocuklarda yapılan randomize bir çalışmada tek başına radyoterapiye kıyasla, kemoterapi ve radyoterapi birlikteliğinin daha iyi sağkalıma neden olduğu olduğu gösterilmiştir (57). Bu nedenle kemoterapi, çocukluk çağı beyin tümörlerinde giderek daha önemli bir tedavi yöntemi haline gelmektedir. Birden fazla kemoterapötik ilaç artık terapötik etkinliği arttırmak ve ilaç direncini azaltmak için kombinasyon halinde kullanılmaktadır,

Kan-beyin bariyeri (KBB), beyin ile dolaşımdaki kan arasında sürekli bir bariyer oluşturan özelleşmiş kılcal endotel hücrelerinin tek tabakasıdır. Bu bariyer, kemoterapötik ajanların ve diğer ilaçların tümöre optimum şekilde nüfuz etmesini engelleyerek terapötik etkinliğin azalmasına neden olur. Bu durum terapötik ajanların tümör yatağına daha iyi ulaşmasını sağlamak için farklı yolların araştırılmasına yol açmıştır (50). RMP-7 veya Lobradimil, bradikininden daha uzun plazma yarı ömrü olan ve nöronal damarları genişletmek ve ilaçların beyne geçirgenliğini artırmak için kullanılır. Karboplatin gibi ilaçların KBB'yi lobradimil kaynaklı geçişi farmakoterapiyi güçlendiren etkili bir stratejidir. KBB'ye penetrasyonunu artırmak için radyasyon ve karboplatin ile eşzamanlı olarak kullanılmaktadır (58).

2.6.3 Radyoterapi

Radyoterapi, pediatrik beyin tümörlerinin tedavisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Tarihsel olarak tek başına cerrahi rezeksiyon pediatrik SSS malignitelerinin tedavisinin temelini oluşturmaktaydı. Geçtiğimiz 75 yıl boyunca radyoterapi; rezeke edilen tümörler için adjuvan tedavi, çıkarılamayan maligniteler için kesin tedavi veya gizli mikroskobik hastalık için profilaktik tedavi olarak birçok pediatrik beyin tümörünün tedavisine dahil edilmiştir (59). Kraniospinal ışınlamanın verildiği embriyonal tümörler haricinde lokalize ışınlama, tüm beyin ışınlamasına tercih edilir. Kitlenin volümü ve lokalizasyonun doğru tanımlanması için tercihen bir radyolog ve ameliyatı yapan beyin cerrahının yardımıyla tüm preoperatif ve postoperatif görüntülemelerin ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir. Normal sağlıklı

dokulara verilen radyasyon dozunu en aza indirmek için yüksek hassasiyetli konformal teknikler kullanılmalıdır (60).

Radyasyon tedavisinin bir takım yan etkileri de mevcuttur. Radyasyonla indüklenen beyin hasarı sıklıkla kısmi veya tam beyin radyoterapisinden sonra gözlenir. Gelişen beyin hasarı, akut, erken gecikmiş ve geç gecikmiş yaralanma olarak tanımlanmaktadır. Işınlamadan sonraki günler ile haftalar arasında ifade edilen akut beyin hasarı, mevcut radyasyon tedavisi tekniklerinde nadirdir. Akut beyin hasarında daha çok ödem, baş ağrısı ve uyuşukluk görülür. Erken gecikmiş beyin hasarı, ışınlamadan 1-6 ay sonra ortaya çıkar ve uyku hali ile birlikte geçici demiyelinizasyonu içerebilir. Bu erken yaralanmaların her ikisi de ciddi reaksiyonlarla sonuçlanabilmesine rağmen geri dönüşlüdür ve kendiliğinden düzelir. Bunun aksine, histopatolojik olarak vasküler anormallikler, demiyelinizasyon ve nihayetinde beyaz cevher nekrozu ile karakterize geç gecikmiş beyin hasarı genellikle ışınlamadan 6 ay sonra gözlenir. Bu geç gecikmiş yaralanmalar geri döndürülemez ve ilerleyici olarak görülmüştür (61).

2.7. Sık Görülen Beyin Tümörleri

2.7.1 Gliomlar: Astrositom olarak da adlandırılan pediatrik gliomlar, glial hücrelere benzeyen malign hücrelerden oluşur (65). İki bin on altı DSÖ sınıflandırma sistemi, bu tümörleri diffüz astrositom dahil olmak üzere diffüz ve diğer astrositik tümörler olarak tanımlar. Diffüz glial tümörler arasında diffüz astrositom, anaplastik astrositom, glioblastoma, oligodendrogliom ve yüksek dereceli beyin sapı gliomları bulunur. Diğer astrositik tümör grubunda ise pilositik astrositom, subependimal dev hücreli astrositom ve pleomorfik ksantoastrositom bulunur (6). Pediatrik gliomlar genel olarak yüksek ve düşük dereceli olarak kategorilere ayrılmaktadır (62).

Yüksek dereceli gliomlar (YGG): Çocuklarda, yüksek dereceli gliomlar (YGG) yılda 100.000 çocukta 0,8'lik bir insidansla ortaya çıkar (63). Yüksek dereceli pediatrik SSS glial tümörleri esas olarak anaplastik astrositomlardan (AA, DSÖ derece III) ve glioblastom multiformeden (GBM, DSÖ derece IV) oluşur (64). Malign gliomlar, yeni teşhis edilmiş tüm çocukluk çağı intrakraniyal neoplazilerinin %6,5'ini

oluşturmaktadır ve tedavideki ilerlemelere rağmen beş yıllık sağkalım oranı %20'den azdır (64). Glial tümörlü hastalar genellikle kafa içi basınç artışına bağlı olarak baş ağrısı ile başvurur, talamik tümör varlığında duyuşal, motor ve görme sorunları ortaya çıkar. Nöbetler, glioblastomlara göre diffüz ve anaplastik astrositomlarla başvuranlarda daha sık görülür (6).

Cerrahi rezeksiyonun %90'nın üzerinde olması YGG'li çocuklarda en önemli prognostik faktörlerden biri olmaya devam etmektedir. 50 ile 60 Gy'ye kadar olan radyasyon YGG'li çocuklar için tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir (4). İmatinib (trombositten türetilmiş büyüme faktörü reseptörü [PDGFR] inhibitörü) ve bevacizumab (vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü) gibi hedefe yönelik tedaviler, pediatrik AA veya GBM'de yalnızca minimal etkiler göstermiştir (66).

Düşük dereceli gliomlar (DGG): iki bin on altı yılında DSÖ "diğer astrositomlar" sınıflandırma kategorisi altında düşük dereceli gliomları, pilositik astrositom, Subependimal büyük hücreli astrositom ve pleomorfik ksantoastrositomlar olarak tanımladı. Pilositik astrositomlar, pediatrik popülasyonda en yaygın beyin tümörleridir ve tüm pediatrik beyin tümörlerinin yaklaşık %18'ini, tüm gliomların %33'ünü oluşturur (6). DSÖ bu tümörleri derece I ve derece II tümörler olarak sınıflandırmaktadır. Bu hastaların genel sağkalımı iyi olmasına rağmen genellikle progresyon gösterme özelliğine sahiptirler. Çok sayıda nüks ve ilerleme ile beraber birçok çocuk görme, endokrin, motor ve nörobilişsel işlev bozukluğu dahil çok sayıda uzun vadeli morbiditeye maruz kalmaktadır (67). Klinik tümörün yerine bağlıdır. En sık beyincikte bulunurlar, ancak orta hat diensefalon tümörleri de yaygındır. Hipotalamusta, genellikle bir DGG veya astrositoma bağlı olarak gelişebilen diensefalik sendrom adı verilen klinik durum ortaya çıkabilir. Bu çocuklar, normal kalori alımına rağmen gelişememe ve ciddi bir zayıflama ile başvururlar (4).

Tümörler tamamen çıkarılabilir ise DGG'ler özellikle de pilositik astrositomlar için cerrahi rezeksiyon küratiftir. Geleneksel olarak radyasyon, rezeke edilemeyen veya tam olarak çıkarılamayan DGG'ler için birinci basamak tedavisi iken gelişmekte olan küçük çocukların beyinlerinde radyasyona bağlı hasar potansiyeli klinisyenlerin birinci basamak tedavi olarak radyasyondan uzaklaşmasına neden olmuştur. Değişen

yanıt oranlarına sahip çeşitli kemoterapi rejimleri geliştirilmiştir ve en yaygın olarak karboplatin ve vinkristin kombinasyonu pediatrikte kullanılmıştır (4). 1997'de Packer ve ark.ları rezeke edilemeyen düşük dereceli gliomlarda vinkristin ve karboplatinin faydalarını bildirmiş ve üç yıllık progresyonsuz sağkalımı %68 olarak saptamıştır (68). Temozolomidin, vinkristin ve karboplatin eklenmesi fayda sağlamıştır ancak tek başına vinkristin ve karboplatine kıyasla önemli bir hayatta kalma avantajı sağlamamıştır. Nükseden düşük dereceli gliomları olan hastalarda ve optik yol gliomları olan hastalarda bevacizumab ve vinblastinin, tümör gerilemesini indüklediği veya görmeyi iyileştirdiği bildirilmiştir (6).

2.7.2 Ependimal tümörler: Ependimoma, çocukluk çağında gliomlar ve medulloblastomdan sonra en sık görülen üçüncü SSS tümörüdür ve pediatrik SSS tümörlerinin %6'sını oluşturur. Ependimoma görülme sıklığı beş yaşından küçük çocuklarda en yüksektir. Çocuklarda ependimomların %80'i posterior fossada meydana gelir ve bunu supratentorial ve omurilik izler. Ependimomalar ile ilişkili spesifik genetik sendromlar nörofibromatozis tip 2 ve tüberosklerozdur (62).

Geleneksel DSÖ derecelendirmesi, ependimomayı derece I (miksopapiller ependimoma, en yaygın olarak omurgada), derece II (klasik) ve derece III (anaplastik) olarak sınıflandırır (67). Klinik görünüm tümörün konumuna bağlıdır. Posterior fossa tümörlü çocukların çoğu baş ağrısı, kusma, papil ödem, ataksi ve çoklu kraniyal sinir felci ile artmış kafa içi basınç belirtileri gösterirken, supratentoryal lezyonları olanlarda fokal nörolojik defisitler veya nöbetler görülebilir (69).

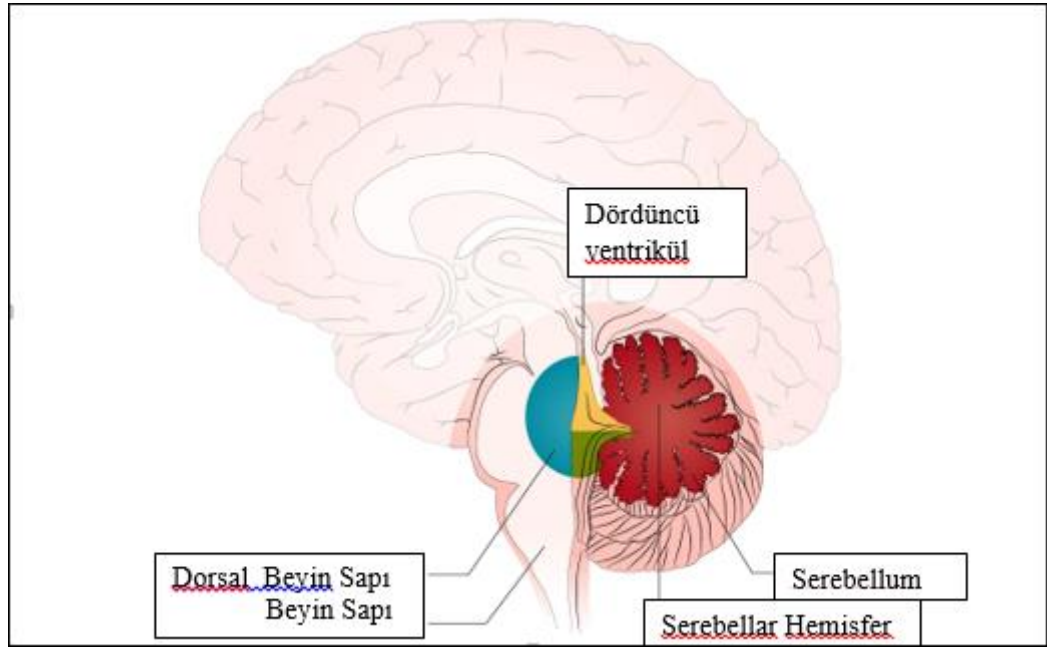
Ependimoma tedavisinin temel amacı lokal kontroldür. Bu nedenle rezeksiyon derecesi ile prognozun güçlü bir ilişkisi vardır (6). Beş yıllık progresyonsuz sağkalım oranları tam cerrahi rezeksiyondan sonra %50 ile %70 arasında değişirken, subtotal rezeksiyondan sonra %30'dan azdır (70). Tedavide maksimum güvenli cerrahi rezeksiyonu adjuvan postoperatif radyasyon tedavisi izler. Üç yaşından küçük çocuklarda ışınlama kullanımı tartışmalıdır. Bu nedenle kemoterapi, RT'nin nörobilişsel eksiklikler, artmış inme riski ve ikincil maligniteler dahil yol açtığı sorunları geciktirmek veya önlemek için kullanılır (4).

2.7.3 Kraniofaringiomlar: Kraniofaringiomlar, optik kiazmaya bitişik suprasellar bölgede Rathke kesesinin embriyonik kalıntılarından kaynaklanan yavaş büyüyen iyi huylu epitelyal tümörlerdir. Pediatrik beyin tümörlerinin yaklaşık %5 ile %10'unu oluştururlar (71). Adamantinomatöz kraniofarenjiyomlar çocuklarda papiller forma göre daha sık görülmektedir. Hastalar baş ağrısı, görme bozukluğu veya endokrin disfonksiyon ile başvurur. Total rezeksiyon geleneksel olarak tüm kraniofaringiomlar için birinci basamak tedavi olmuştur ancak önemli morbidite ve yüksek nüks bildirilmiştir (6), Pediatrik adamantinomatöz kraniofaringiomlar, bleomisin, fosfor-32 ve interferonun intrakistik uygulamasıyla tedavi eden çalışmalar bildirilmiştir. Bir faz 2 Pediatrik Beyin Tümörü Konsorsiyumu çalışması, tekrarlayan ve rezeke edilemeyen tümörleri olan hastalarda subkutan olarak uygulanan peginterferon alfa-2b'yi kullandı. Denemenin sonuçları, tedavinin iyi tolere edildiğini ve daha ileri çalışmaların gerekli olduğunu ortaya koydu (72). Bu tümörleri kontrol etmek için genellikle tümöre 54 Gy'lik bir dozda radyasyon önerilir ancak önemli uzun vadeli yan etkilere neden olabilir. Çocuklarda bazen morbid obezite ile ilişkili olan nörobilişsel bozukluk, uyku bozuklukları ve endokrinopatiler gelişebilir (62).

2.7.4 Medulloblastom (MB): Medulloblastom posterior fossanın embriyonal bir tümörüdür ve çocuklarda en sık görülen kötü huylu beyin tümörü olduğu düşünülmektedir. Tüm pediatrik beyin tümörlerinin %20'sini oluşturur (4). Yaşa özgü insidansı 1–4 yaş ve 5–9 yaş gruplarında zirveye ulaşır ve tanıda medyan yaş altı yaş civarındır. Genel olarak 1,8/1 erkek/kadın oranıyla erkeklerde kadınlardan daha yaygındır (73). Vakaların yüzde 5'inden daha azı tarihsel olarak Turcot Sendromu olarak bilinen kalıtsal kanser yatkınlığı sendromları ailesel adenomatöz polipozis ve Gorlin Sendromu olarak da adlandırılan nevoid bazal hücreli karsinom sendromu ile ilişkilidir (74). Daha önce 2007 DSÖ sınıflandırmasında medulloblastom histolojik olarak klasik tip, anaplastik/büyük hücreli varyant, desmoplastik/nodüler ve geniş nodülerliğe sahip medulloblastom olarak sınıflandırılmıştı. İki bin on altı yılında DSÖ sınıflandırma sistemi değişti ve medulloblastom da moleküler alt gruplara ayrıldı: hem histoloji hem de moleküler bulguları içeren sınıflandırma sistemi wingless (WNT), SHH, grup 3 ve grup 4 olarak gruplandı (4).

Medulloblastom posterior fossa yerleşimli bir tümördür. En yaygın tümör yerleşimi vermistir ve genellikle iyi sınırlanmıştır. Dördüncü ventriküle uzanır ve sıklıkla BOS dolaşım bozukluğuna yol açar. Dorsal olarak sisterna magna'ya ve kaudal olarak foramen magnum boyunca büyüyebilir (7).

Aşağıdaki şekilde moleküler alt tiplerine göre tümörün yerleşim yerleri gösterilmektedir (73).



Serebellumun ve beyin sapının sagittal kesiti, medulloblastomun (MB) ortak tanı bölgeleri MRG'ye göre gösterilir. MB alt grupları için gözlenen konumlara göre renk kodları: WNT (mavi); SHH (kırmızı); Grup 3 (sarı); Grup 4 (yeşil).

Şekil 5: Medulloblastomun moleküler alt tiplerine göre yerleşim yerleri

Büyüme hızına bağlı olarak medulloblastom hastaları genellikle haftalar ila aylar arasında gelişen semptomlarla başvurur. Serebellar disfonksiyonun semptomlarının bir kombinasyonu ve KİBAS bulguları ile sıklıkla karşılaşılır. KİBAS'ın klasik semptomları arasında sinirlilik, uyuşukluk, bulantı ve kusma, sabah baş ağrıları, iştahsızlık ve davranış değişiklikleri bulunur. Orta hat serebellar tümörlerinin, daha yaygın olarak apendiküler ataksi ile ilişkili olan serebellar hemisferik (hızlı değişen hareketler, parmak-burun-parmak ve topuk-incik

testinde zorluk olarak kendini gösterir) tümörlere kıyasla trunkal ataksi (bozulmuş tandem yürüyüş ve Romberg testi) ile sonuçlanma olasılığı daha yüksektir. Bunlara ek olarak kraniyal sinir tutulumu ya bu sinirlerin doğrudan tutulumunun bir sonucu olarak ya da artmış intrakraniyal basınç artışının bir sonucu olarak karşımıza çıkabilir. Hastalığın yayılmasının mevcut olduğu durumlarda metastatik tutulumun yeri ile ilgili semptomlar da görülebilir (74).

Medulloblastoma tedavisi cerrahi, radyasyon tedavisi ve adjuvan kemoterapiden oluşur. Tedavide tam ve güvenli cerrahi rezeksiyon çok önemlidir (74). Total ya da totale yakın rezeksiyon yapılan ve postoperatif radyasyon verilen hastaların, tek başına CT edilen hastalara kıyasla daha üstün sağkalıma sahip oldukları gösterilmiştir (75). Bu nedenle üç yaşından büyük çocuklar 55,8 Gy lokal radyoterapi ve ardından sisplatin bazlı kemoterapi ile risk durumuna bağlı olarak 24 ile 36 Gy arasında kraniospinal RT önerilir (4). Son çalışmalar, tedavi etkinliğini korurken nörobilişsel etkileri azaltmak için orta riskli hastalarda kraniospinal radyasyon dozunu 18 Gy'ye düşürmeye çalışmıştır (76). Yüksek doz radyasyonun gelişmekte olan beyin üzerindeki etkisi nedeniyle bebeklerin tedavisi daha zor olmuştur. Daha küçük çocuklarda özellikle tanı anında üç veya dört yaşından küçükler cerrahi sonrası tedavi genellikle tek başına kemoterapi ile yapılır (4).

Medulloblastomun moleküler alt tipleri:

WNT alt tip: Medulloblastomların yaklaşık %10'udur ve en sık üç yaşından büyük çocuklarda görülür. %95 beş yıllık sağkalıma sahiptir (77). WNT alt grubu erkekleri ve kızları eşit şekilde etkiler ve en iyi prognoza sahiptir. WNT medulloblastoma hemen hemen her zaman beyin sapı ve dördüncü ventrikül yakınında bulunur ve tanı anında hemorajik olabilir (78).

SHH alt tip: SHH medulloblastom, medulloblastomların yaklaşık %30'unu oluşturur ve en sık bebeklerde ve yetişkinlerde görülür. SHH medulloblastomlarının şu anda en az üç varyasyonu bebekler, çocuklar ve yetişkinler olarak kabul edilmiş ve birbirinden farklı bir dizi genetik sapmaya sahip çok heterojen bir tümör grubu olduğunu gösterilmiştir (4).

Grup 3 alt tip: Grup 3 medulloblastom, medulloblastomların yaklaşık %25'ini oluşturur ve genel olarak kötü prognoza sahiptir. Erkek birey kadın bireylerden daha fazla etkilenir. Beş yıllık sağkalım yaklaşık %50 civarındadır (79). Tanı anında grup 3 hastalarının yaklaşık yarısında metastatik hastalık vardır. Grup 3 tümörleri normalde beyin sapının orta hattında dördüncü ventrikül yakınında bulunur ve muhtemelen BOS'a erişimi kolaylaştırarak metastaza neden olurlar (80).

Grup 4 alt tip: Grup 4 tümörler tüm medulloblastomların yaklaşık %35'ini oluşturan en büyük moleküler alt gruptur. Grup 4 tümörlerin prognozu SHH alt grup tümörlerine benzer şekildedir. Bu alt grup en sık geç çocukluk ve erken ergenlerdir. Grup 4 medulloblastomlar içinde metastatik hastalığı veya MYCN amplifikasyonları olan hastaların prognozu daha kötü olarak bulunmuştur (74).

şğıdaki şekilde medulloblastomların moleküler alt tiplerinin özelliklerini ve histolojik ile moleküler tiplerin ilişkisi görölmektedir (81).

SUBGRUP	WNT		SHH				Grup 3			Grup 4		
İnsidans	%10		%30				%25			%35		
insiyet	E/K:1		E/K:1				E/K:2			E/K:3		
Subtip	Alfa	Beta	Alfa	Beta	Teta	Omega	Alfa	Beta	Teta	Alfa	Beta	Teta
Yaş	3-17	>10	3-17	0-3	0-3	0-3	0-10	3-17	0-10	3-17	3-17	3-17
5 yıllık sağkalım	%97	%100	%70	%70	%90	%90	%65	%55	%40	%65	%75	%80
Histoloji	Klasik		Desmoplastik/noduler				Ekstensif noduler			Klasik LCA		

Şekil 6: Medulloblastomun moleküler alt tipleri ve histolojik tiplerle ilişkisi (81)

2.8. Beyin Tümörlerinin Prognozu

Nörogörüntüleme, cerrahi teknoloji, konformal RT uygulaması ve geleneksel kemoterapideki gelişmeler, beyin tümörleri olan çocuklar için sonuçları oldukça iyileştirmiştir. Son zamanlarda bu modalitelerdeki gelişmelere ek olarak hemen hemen tüm çocukluk çağı beyin tümörlerinin moleküler karakterizasyonu belirlenmiştir. Bu gelişmelerde tedavi katmanlaşmasının temelini oluşturdu ve moleküler olarak hedeflenmiş terapötik ajanları ortaya çıkardı (81). Bu multimodal yaklaşımla 20 yaşından küçük ve SSS malignitesi tanısı alan çocukların %74'ü beş yıl hayatta

kalmaktadır (18). Çocukluk çağı SSS malignitelerinden kurtulanlar geç dönem mortalite, morbidite ve hastalığı takip eden süreçlerde gelişebilecek neoplazmalar açısından yüksek risk altındadır (81).

2.9. Beyin Tümörlerinin Geç Dönem Morbiditeleri

Geç dönem morbidite teşhis ve tedaviden aylar veya yıllar sonra ortaya çıkan problemlerdir. Yeni tedavi modaliteleri geliştikçe sağkalım oranları artmakta. Bunun doğal sonucu olarak birçok geç dönem morbidite ortaya çıkmaktadır. Pediatrik beyin tümörü ile ilgilenenlerin gelişimsel manada yaşam boyu bir perspektif benimsemesi gerekir. Hayatta kalan gençlerin önünde yıllar vardır ve bu yıllar devam eden geç etkilerin etkisi altında ilerleyecektir (82).

Pediyatrik beyin tümörü olgularında duyuşal, nöroendokrin, serebrovasküler ve nörolojik sistemler üzerindeki geç etkiler zamanla ortaya çıkar. İkincil neoplazmalar geliştirme riski yüksektir ve bu risk radyasyonla tedavi edilenler için daha da artmaktadır (83). Bu geç etkiler nörodavranışsal işlevi, sağlık durumunu ve yaşam kalitesini doğrudan veya dolaylı olarak zayıflatır (82).

2.9.1 Psikolojik/Sosyal Geç Etkiler: Pediatrik beyin tümörlerinden kurtulanlar, genel popölasyonla karşılaştırıldığında depresyon, anksiyete, intihar düşüncesi ve davranış sorunları gibi uzun vadeli psikolojik hastalıklar açısından yüksek risk altındadır (84). Pediatrik beyin tümöründen kurtulanların %70'inden fazlası önemli sayıda depresif semptom gösterir. Ayrıca bulgular hayatta kalanlarda depresyon daha düşük benlik saygısı ve yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (85). Pozitif sosyal ilişki risk altındaki gençlerin dayanıklılığını destekleyerek zaman içinde daha iyi sosyal işlevsellik sağlar. Bu alana odaklanmış müdahale çabaları önemlidir (86).

2.9.2 Nöroendokrin Disfonksiyon: Çocukluk çağı beyin tümörü hastaları özellikle radyasyon ve kemoterapi ile tedavi edilmişlerse olumsuz endokrin geç etki geliştirme riskleri daha yüksektir. Endokrin yan etkilerin görülme riski, çocuğun cinsiyeti ve tümörün teşhis edildiği andaki yaşının yanı sıra tümörün yeri, özellikleri ve kullanılan tedavilerle (ameliyat, kemoterapi veya radyasyon tedavisi) ilişkilidir

(45). Hipotalamik-hipofiz disfonksiyon çocukluk çağında bir dizi beyin tümöründe görülür ve neredeyse yarısında en az bir endokrinopati vardır. En yaygın olanları hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği, erken ergenlik, gonadotropin salgılayan hormon eksikliği, diabetes insipidus, adrenokortikotrofik hormon eksikliği ve hiperprolaktinemidir (82).

2.9.3 Nörobilişsel Etkilenim: Nörobilişsel işlevler pediatrik beyin tümörlerinin en yıkıcı geç etkilerdendir. Nörobilişsel eksiklikler yaygın olarak görülür ve hafif ile şiddetli düzeylerde bozukluklar izlenebilir (82). Bilişsel işlev bozukluğu; dikkat, bellek, dil ve yürütücü işlevler gibi bir veya daha fazla bilişsel işlevin bozulması olarak tanımlanabilir (87). Beyin tümörü hastalarında bilişsel işlev bozukluğunun etyolojisi çok faktörlüdür ve tümörün kendisinden, tümörle ilişkili epilepsiden, CT, RT ve KT gibi tedaviyle ilişkili faktörlerden kaynaklanabilir (88).

Kanser tedavisi gören çocukların hayatta kalma oranı artarken tedavinin geç etkilerine daha fazla odaklanılmaktadır. Bilişsel gelişimdeki eksiklikler, çocuklarda yeni teşhis edilen tüm beyin tümörü vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturan posterior fossa tümörü nedeniyle tedavi edilen çocuklar arasında daha fazla görülmektedir. Intelligence quotient (IQ)'de gözlemlenen düşüşler büyük olasılıkla önceden edinilmiş bilgi kaybından ziyade çocuğun yaşına uygun hızda öğrenmedeki başarısızlığın bir sonucudur. IQ'daki düşüş oranı tedavi sırasında daha genç yaş, tedaviden sonra daha uzun süre, hidrocefali ve RT kullanımı gibi klinik değişkenler dahil olmak üzere birkaç risk faktörü ile ilişkilidir. Serebral beyaz cevher kaybı ve çocuğun gelişim aşamasına uygun bir oranda beyaz cevher geliştirememesi IQ puanındaki değişiklikleri kısmen açıklayabilir (56).

Bilişsel bozukluk tümörün derecesi, konumu ve boyutu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Özellikle gliomlarda bilişsel bozukluklar sık görülür. Temporal lob gliomları genellikle sözel öğrenme, hafıza ve dil alanlarında bozulma ile ortaya çıkar. Frontal lob lezyonları ise davranışsal ve duygusal değişikliklerle ortaya çıkabilir. Baskın hemisferde gliomlu hastalar, baskın olmayanlara göre başlangıçta daha fazla kognitif defisite sahip olma eğilimindedir. Yavaş büyüyen tümörlerin esas olarak kişilik veya duygu durumunda değişiklikler oluşturduğu bildirilirken, hızla büyüyen tümörlerin

bilişsel işlevde eksikliklere yol açtığı bildirilmiştir (87). Bu tür belirtiler lezyonun yeri hakkında bir ipucu sağlarken, normal bilişsel performans veya ince davranışsal semptomlar erken hastalık seyrini karakterize eder. Belirgin zihinsel yavaşlama genellikle tümörün konumuna bakılmaksızın hastalığın ilerlemiş evrelerinde görülür (89). Demyelinizasyon ve aksonal hasar, her biri nörolojik fonksiyonda farklı bir rol oynayan beyaz cevher hasarının ayırt edici özellikleridir. Klinik kanıtlar, sınırlı RT ile indüklenen demiyelinizasyonun minimal nörobilişsel eksikliklere neden olabileceğini öne sürerken, yaygın demiyelinizasyon, motor ve muhtemelen görsel kusurların yanı sıra daha şiddetli bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Korpus kallozumdaki hasar, bozulmuş biliş ve işlem hızı ile ilişkilidir. Hipokampus limbik sistemin bir parçasıdır ve başlıca rolü öğrenme, pekiştirme ve bilgi edinmedir (90).

Radyoterapi primer beyin tümörlerinin tedavisinde önemli bir rol oynar ve primer beyin tümörlü hastaların çoğunda lokal kontrol veya uzamış progresyonsuz sağkalım ile ilişkilidir. Radyoterapi, bilişsel işlevler üzerinde olumsuz etki ederek yaşam kalitesine zarar verebilir. (90). Bilişsel disfonksiyon olasılığını artıran faktörler arasında radyasyon dozu, tedavi süresi, tedavi edilen hacim ve radyasyon tedavisini takiben hayatta kalma süresi yer alır (87). Daha yüksek radyasyon dozu ve daha büyük ısıtılmış beyin hacmi, özellikle küçük çocuklarda daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Kraniospinal radyasyon tedavisi becerilerde gerileme yerine, yeni beceriler edinmedeki başarısızlığı yansıtan IQ'daki düşüş ile ilişkilidir (82). Mevcut rejimleri optimize etmek ve beyin tümörü olan hastalar için yeni RT yaklaşımlarından yararlanmak için (örneğin, yoğunluk ayarlı radyasyon terapisi ve proton tedavisi) RT ve bilişsel işlev bozukluğu arasındaki potansiyel ilişkilerin daha iyi anlaşılması gerekmektedir (91). Proton tedavisi, radyoterapi dozunun tümör hacmi dışındaki normal dokulara ulaşmasını önemli ölçüde engeller ve radyoterapiyi takiben gelişebilecek nörobilişsel işlev bozukluğu riskini azaltabilir (91). Proton tedavisi ile tedavi edilen düşük dereceli gliomlu 12 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama 4-5 yıllık nörobilişsel test aralığında tam ölçekli zeka katsayısında önemli bir düşüş gösterilememiştir (92). Radyasyona bağlı nörobilişsel işlev bozukluğunu önleme veya en aza indirme stratejileri arasında üç yaşından küçük çocuklarda radyoterapiden kaçınılması, toplam radyoterapi dozunu veya tedavi edilen beyin hacmini en aza indirmek için kemoterapi ile optimum entegrasyonu, daha iyi

görüntüleme ile optimum hedef tanımlaması ve konformal radyoterapi teknikleri yer alır (93).

2.10. WISC-R Zeka Testi

Ülkemizde ve yurt dışında klinik uygulama ve araştırmalarda, bilişsel yapı içinde yer alan pek çok özelliği ölçmesi nedeniyle Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formu (Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised: WISC-R) sık kullanılan zeka ölçeklerindendir (12). Bu ölçek David Wechsler tarafından 1949 yılında hazırlanan Wechsler Zekâ Ölçeği'nin 1974 yılında bazı revizyonlarla geliştirilmiş şeklidir. Ölçek, sözel becerileri ve performansa dayalı becerileri ölçmeye yönelik 6 ila 16 yaş arası çocuklara bireysel olarak uygulanan bir zekâ ölçeğidir. WISC-R, Şavaşır ve Şahin tarafından 1995 yılında Türkiye'ye uyarlanmıştır (94). WISC-R 10 temel ve 2 yedek olmak üzere toplam 12 alt testten oluşur. Bu alt testlerden sözel zeka bölümü, performans zeka bölümü ve genel zeka bölümü olmak üzere üç puan türü elde edilmektedir (95). Sözel bölüm sırasıyla, genel bilgi, benzerlikler, aritmetik, sözcük dağarcığı, yargılama ve sayı dizilerinden, performans bölüm ise yine sırasıyla, resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve labirent alt testlerinden oluşmaktadır (96).

2.10.1 WISC- R'ın Sözel Bölümleri

Genel Bilgi: Basitten daha karmaşığa doğru sıralanmış kişinin bulunduğu çevrede öğrenebileceği karakterde 30 soruluk bir alt testtir. Test yapılan kişinin yaşına uygun sorular, basitten zora doğru sırasıyla sorulur ve yanıt vermesi beklenir. Peş peşe beş soruya cevap verilmediğinde test kesilir. Bu alt test sonradan kazanılan genel kültür, dil kullanımı ve konuşma becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir (97).

Benzerlikler: Somut ile soyut kavramları karşılaştıran ve bu iki kavramın ne açıdan benzeştiğini soran açık uçlu 17 sorudan oluşmaktadır. Peş peşe üç cevap alınamazsa test sonlandırılır. Bu alt testin kavramsal ve mantıksal ilişki kurma becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir (98).

Aritmetik: Basitten zora doğru giden kağıt kalem kullanılmadan sınırlı süre içerisinde çözülmesi istenen 18 sorudan oluşur. Per peşe dört başarısızlıkta test sonlandırılır. Bu alt testin temel aritmetik bilgisini, soyut sayısal kavramlar üzerinde akıl yürütme becerisini, sözel bellek kullanımını, dikkati yoğunlaştırma ve çeldiricilerden kurtulabilme becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir (97).

Sayı Dizisi: Kişiyi uzunluğu gittikçe artan sayı dizileri okunur ve tekrarlaması istenir. Peş peşe iki başarısızlıkta test sonlandırılır. Bu alt testin kısa süreli belleğin kapasitesini, dikkat ve bellekte anında tersine çevirebilme yetisini ölçtüğü kabul edilmektedir (97).

Sözcük Dağarcığı: Otuz altı soyut ve somut kelime deneğe okunur ve ne anlama geldiğini açıklaması istenir. Peşpeşe beş başarısızlıkta test sonlandırılır. Alt testin sözcük bilgisini, dil gelişimini ve sözel akıcılık yeteneğini ölçtüğü kabul edilmektedir (97).

Yargılama: Deneğe 17 tane soru okunur ve okunan sosyal durumlarda deneğin ne yapması gerektiğini sorgulanır. Peş peşe beş başarısızlıkta test sonlandırılır. Bu alt testte pratik bilgi, sosyal yargılama, soyut düşünme, bilgilerini organize etme ve sosyal yaşama uyum becerilerinin ölçüldüğü kabul edilmektedir (98).

2.10.2 WISC- R'in Performans Bölümleri

Resim Tamamlama: Yirmi altı adet resimden oluşan alt testtir. Bir parçası eksik olan ve o parçayı deneğe buldurmaya amaçlayan testtir. Peş peşe dört başarısızlıkta test sonlandırılır. Alt testin çevresel uyarıcıları algılama kapasitesini, çevreye ve ayrıntılara duyulan ilginin düzeyini, görsel uyanıklığın ve belleğin gücünü ölçtüğü kabul edilmektedir (97).

Resim Düzenleme: On iki maddeden oluşan, her madde için karışık resimler gösterilen ve denekten resimleri bir hikayeye uyarlaması istenen alt testtir. Peş peşe üç başarısızlıkta test sonlandırılır. Bu alt testin neden-sonuç ilişkilerini kavrayabilme ve sentez yapma yeteneği, sosyal süreçleri tahmin etme, planlama gücü ve espri yeteneğini ölçtüğü kabul edilmektedir (97).

Küplerle Desen: Deneğin önüne konan deseni, küplerle oluşturmaya beklenen 11 maddeden oluşan alt testtir. Peş peşe iki başarısızlıkta test sonlandırılır. Bu Alt testin performans hızını, görsel algı, motor koordinasyon yeteneğini, sözel olmayan yargılama becerisini, üç boyutlu düşünebilme ve algısal örgütlenme kapasitesini ölçtüğü kabul edilmektedir (97).

Parça Birleştirme: Parçalara bölünmüş şekillerin birleştirilmesine dayanan dört maddelik alt testtir. Alt testin; parçadan bütüne gitme yeteneğini, algısal örgütlenme kapasitesini, algı hızını, deneme-yanılma yöntemini kullanma becerisini, üç boyutlu düşünebilme, iç-görü ve sezgi gücünü ölçtüğü kabul edilmektedir (97).

Şifre: Anahtar bir örnekte 6-7 yaşındaki deneklere şekiller, sekiz yaş ve üzerindeki deneklere sayılar gösterilir. Alt test bu sayı veya şekiller altında işaretlerin olduğu bölüm boş bırakılarak sunulur ve denekten boş yerlere uygun 29 işaretleri anahtar örnekten bularak yerleştirmesi istenir. Testin uygulama süresi 2 dakikadır. Alt testin sebat derecesi, yeni durumlara uyum yapabilme gücü, görsel motor koordinasyon, ince motor koordinasyon ve hız ölçtüğü kabul edilmektedir (99)

Labirentler: Deneğe çizilmiş gittikçe de zorlaşan labirentlerden oluşan ve labirentten çıkış yolunu çizmesi istenen alt testtir. Zaman kısıtlaması vardır. Alt testin görsel-motor koordinasyon, ince motor beceri hızı, planlama ve zamanı etkin kullanabilme becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda, 2008-2020 tarihleri arasında beyin tümörü tanısı alan 6-16 yaş grubunda ki hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışma için, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 21.12.2020 tarihli onayı (protokol no: 2020/288, Sayı: 24237859-762) alındı.

3.1. Katılımcı Özellikleri

Bu çalışmayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 2008-2020 tarihleri arasında beyin tümörü tanısı alan 6-16 yaş grubunda ki 20 olgu oluşturmuştur. Bu tarihler arasında tanı alan, tedavisi devam eden veya tedavisi tamamlanmış 20 olguya ulaşılarak hastanemize davet edildi. Hastanemiz çocuk psikoloğu tarafından mental durum değerlendirilmesi amacıyla WISC-R zeka testi uygulandı. Kontrol grubu ek hastalığı olmayan aynı sayı ve yaş grubundaki deneklerden oluşturuldu.

3.1.1 Dahil edilme kriterleri: 6-16 yaş aralığında beyin tümörü tanısı almış, takip ve tedavileri merkezimizde yapılan ağır zihinsel engeli ve bilinen başka bir hastalığı olmayan hastalar seçildi.

3.1.2 Dışlama kriterleri: 6-16 yaş aralığı dışında ve ağır zihinsel engeli ve bilinen başka bir hastalığı olan hastalar dışlandı.

3.2. Çalışma Grubunda İncelenen Parametreler

Hastanemizde 6-16 yaş arasında tespit edilen beyin tümörü hastalarının öncelikle cinsiyet, doğum tarihi gibi temel bilgileri kaydedildi ve hastaların sırayla aşağıdaki bilgileri sistematik bir şekilde bu verilere eklendi.

3.2.1 Tanı Yaşı: Hastaların beyin tümörü tanısı aldığı yaş 6-10 ile 11-16 olarak iki grupta kaydedildi.

3.2.2 Başvuru Şikayeti ve Süresi: Tanı öncesi başvuru esnasında baş ağrısı, kusma, nöbet, denge bozukluğu, gözlerde kayma, ekstremitelerde güçsüzlük, halsizlik gibi şikayetleri kaydedildi.

3.2.3 Aile Öyküsü: Aile öyküsü sorgulanarak kaydedildi.

3.2.4 Tümör Tanısı: Hastaların beyin tümör tanıları 2016 DSÖ sınıflamasına göre kaydedildi.

3.2.5 Tümör Yerleşim Yeri: Hastaların beyin tümörleri MRG raporlarına göre anatomik olarak supra-tentoriyal ve infra-tentoriyal olacak şekilde 2 gruba ayrılarak kaydedildi.

3.2.6 Tedavi Protokolü: Hastaların tedavi protokolü grupları sadece CT grubu, CT+KT grubu, CT+RT+KT, CT+RT grubu ve CT+RT+biyolojik ajan grupları olarak sınıflandırıldı.

3.2.7 KT Süresi: Hastalar içinde KT süresi grupları almamış grup, 0-6 ay grubu, 7-12 ay grubu ve 12 ay üstü grupları şeklinde kaydedildi.

3.2.8 Tanıdan Bu Yana Geçen Süre ve Remisyon: Hastaların tanıdan bu yana geçen 0-12 ay grubu, 13-60 ay grubu, 61-120 ay grubu ve 120 ay üstü grubu şeklinde kaydedildi. Buna ek olarak hastaların şuanda remisyonunda olup olmadığı da kaydedildi.

3.3 İstatistiksel Yöntem

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için varsayımlara bağlı olarak ortalama±standart sapma ya da medyan (minimum-maksimum) verilirken kategorik veriler için sayı (n) ve yüzde (%) verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilirken grup varyanslarının homojenliğine Levene testi ile bakıldı. İncelenen puanlar açısından incelenen gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığının karar verilmesinde iki grup için parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Student's t test sağlanmıyorsa Mann-Whitney U test ile, üç grup için parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Tek yönlü varyans analizi testi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey testi; sağlanmıyorsa Kruskal-Wallis test ve çoklu karşılaştırma testlerinden Dunn-Bonferroni testi kullanılmıştır. Çalışmanın analizler

IBM SPSS V22 programı kullanılarak yapılmıştır. Analiz sonuçlarında $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmada 20 kişi (%50) hasta grubunu ve 20 (%50) kişi kontrol grubunu oluşturmaktadır. Her iki grupta da kadın ve erkek sayıları eşit olup 12 (%60) erkek ve 8 (%40) kadın hasta yer almıştır. Benzer şekilde çalışmada her iki grupta da alınan yaş aralıkları eşit olup (6-10) birim yaş aralığında 8 hasta (%40) ve (11-16) aralığında ise 12 hasta (%60) bulunmaktadır.

Çalışmaya katılan hastaların başvuru semptomları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7I: SSS tümörü olan hastaların başvuru semptomları

Başvuru semptomu	Sıklık n (%)
Baş ağrısı	6 (30)
Kusma	5 (25)
Nöbet	3 (15)
Güç kaybı	2 (10)
Gözde kayma	2 (10)
Denge bozukluğu	1 (5)
Halsizlik	1 (5)

Çalışmaya katılan hastaların ailelerinde kanser öyküsü bulunma durumu Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo II: SSS tümörü olan hastaların ailelerinde kanser öyküsü

Ailede Kanser Öyküsü	n(%)
Evet	2(10)
Hayır	18(90)

Çalışmaya katılan hastaların tanıları Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: SSS tümörü olan hastaların tanıları

Tanı	n (%) Sıklık Sırası
Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler	10 (50)
Benign tümörler	4 (20)
Ependimal tümörler	3 (15)
Embriyonel tümör/ MB	3 (15)

Çalışmaya katılan hastaların tümör yerleşim yeri bilgileri Tablo 10 da verilmiştir.

Tablo 10: SSS tümörü olan hastaların tümör yerleşim yeri

Yerleşim Yeri	n (%) Sıklık Sırası
Posterior fossa	9 (45)
Frontal	3 (15)
Temporal	3 (15)
3. Ventrikül	2 (10)
Oksipital	1 (5)
Pariyetal	1 (5)
Talamus	1 (5)

Çalışmaya katılan hastalardan tedaviye devam eden hasta sayısı 7 (%35) ve devam etmeyen hasta sayısı ise 13 (%65)’tür.

Sözel test toplam puanın kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük bulunması anlamlı saptandı ($p=0,025$). Sözel test genel bilgi, aritmetik ve sayı dizisi puanı kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$; $p=0,010$; $p=0,004$).

Performans testi toplam puanın kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,001$). Performans testi resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen ve şifre puanı kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,035$; $p=0,008$; $p=0,002$;

p=0,007).Son olarak tüm puan değerlendirildiğinde toplam puanın kontrol grubuna göre, hasta grubunda daha düşük olarak sonuçlandı (p=0,002). Hasta ve kontrol grubu arasında sözel test benzerlikler, sözel test yargılama ve performans testi parça birleştirme puanlarında ise anlamlı sonuç elde edilemedi (sırasıyla p=0,913; p=0,376; p=0,112) (Tablo 11).

Tablo 11III: SSS tümörü olan hastaların ve kontrol grubunun sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması

	Kontrol n=20	Hasta n=20	p
Sözel Test (ST)			
Toplam Puan	92,00 (81–120)	83,50 (52–107)	0,02
ST Genel Bilgi	8,95±1,66	5,05±2,87	<0,01
ST Benzerlikler	9,50 (8–16)	9,50 (4–16)	0,91
ST Aritmetik	9,00 (6–11)	7,50 (1–11)	0,01
ST Yargılama	9,45±2,038	8,65±3,42	0,37
ST Sayı Dizisi	7,70±1,59	5,90±2,07	<0,001
Performans Testi (PT)			
Toplam Puan	101,15±11,29	82,35±19,65	<0,001
PT Resim Tamamlama	10,00 (6–14)	9,00 (1–12)	0,03
PT Resim Düzenleme	10,00 (7–12)	7,50 (1–13)	<0,001
PT Küplerle Desen	10,75±1,83	7,75±3,40	<0,0001
PT Parça Birleştirme	10,50 (6–13)	8,50 (1–14)	0,11
PT Şifre	9,90±2,29	7,05±3,81	<0,001
Tüm Puan	96,60±10,36	80,2±19,03	<0,001

Sadece erkek hastalar incelendiğinde; sözel test toplam puanın kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,026). Sözel test genel bilgi, aritmetik ve sayı dizisi puanın kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük bulunması da anlamlıdır (sırasıyla p<0,001; p=0,004; p=0,002).

Performans testi toplam puanın kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı olarak görüldü ($p=0,002$). Performans testi resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle ve şifre desen puanın kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,034$, $p=0,016$; $p=0,002$; $p=0,001$).

Son olarak tüm puan değerlendirildiğinde toplam puanın kontrol grubuna göre hasta grubunda daha düşük bulunması istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır ($p=0,006$). Erkek hastaların puanlarında hasta ve kontrol grubu arasında sözel test benzerlikler, sözel test yargılama ve performans testi parça birleştirme puanlarında anlamlı sonuç görüldü (sırasıyla $p=0,639$; $p=0,447$; $p=0,129$). (Tablo 12)

Tablo 12IV: SSS tümörü olan hastaların ve kontrol grubunun erkek cinsiyet açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması

	Kontrol n=12	Hasta Grubu n=12	p
ST Toplam Puan	94,08±10,65	80,67±16,35	0,02
ST Genel Bilgi	8,83±1,94	5,08±2,35	<0,01
ST Benzerlikler	10,17±2,25	9,58±3,60	0,63
ST Aritmetik	9±1,65	6,08±2,67	0,00
ST Yargılama	9,67±2,49	8,75±3,25	0,44
ST Sayı Dizisi	8±1,80	5,33±1,82	<0,001
PT Toplam Puan	103,25±11,44	79,75±20,63	<0,001
PT Resim Tamamlama	10,67±2,06	7,83±3,81	0,03
PT Resim Düzenleme	9,83±1,85	6,83±3,51	0,01
PT Küplerle Desen	11,25±1,86	7,17±3,51	<0,001
PT Parça Birleştirme	10,25±2,09	8,33±3,65	0,12
PT Şifre	10,42±2,39	5,83±3,63	<0,001
Tüm Puan	98,58±11,95	78,58±19,33	<0,001

Sözel test: ST, performans testi: PT

Sadece kadın hastalar incelendiğinde; sözel test genel bilgi hariç ($p=0,016$) sözel test toplam puan, sözel test benzerlik, aritmetik, yargılama ve sayı dizisi ile performans testi toplam puan, performans testi resim tamamlama, resim düzenleme,

küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve tüm puan açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,050$). (Tablo 13)

Tablo 13: SSS tümörü olan hastaların ve kontrol grubunun kadın cinsiyet açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması

	Kontrol n=8	Hasta Grubu n=8	p
ST Toplam Puan	91,00±7,72	81,75±18,25	0,21
ST Genel Bilgi	9,13±1,24	5,00±3,70	0,01
ST Benzerlikler	9,38±1,68	9,25±2,55	0,91
ST Aritmetik	8,63±1,40	6,63±4,03	0,21
ST Yargılama	9,13±1,12	8,5±3,89	0,67
ST Sayı Dizisi	7,25±1,16	6,75±2,22	0,58
PT Toplam Puan	98±11,03	86,25±18,71	0,14
PT Resim Tamamlama	9,63±1,59	7,75±3,45	0,18
PT Resim Düzenleme	9,75±1,66	6,5±4,27	0,07
PT Küplerle Desen	10,00±1,60	8,63±3,24	0,30
PT Parça Birleştirme	10,00±2,39	9,25±2,43	0,54
PT Şifre	9,13±2,03	8,88±3,52	0,86
Tüm Puan	93,63±7,09	82,63±19,61	0,17

Sözel test: ST, performans testi: PT

Yaş grupları incelendiğinde [6-10] yaş grubu ile [11-16] yaş grubu arasında; sözel test toplam puan, sözel test genel bilgi, benzerlikler, aritmetik, yargılama, sayı dizisi ile performans testi toplam puan, performans testi resim tamamlama, resim

düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve tüm puan açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,050$). (Tablo 14).

Tablo 14V: SSS tümörü olan hastaların yaş açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması

	[6-10] Yaş Birim n=8	[11-16] Yaş Birim n=12	p
ST Toplam Puan	78,13±16,23	83,08±17,36	0,52
ST Genel Bilgi	5,13±2,03	5,00±3,41	0,92
ST Benzerlikler	8,88±2,90	9,83±3,38	0,52
ST Aritmetik	5,13±3,35	7,08±2,96	0,18
ST Yargılama	8,88±3,48	8,50±3,529	0,81
ST Sayı Dizisi	6,50 (3–7)	6,50 (2–10)	0,84
PT Toplam Puan	80,00±21,84	83,92±18,88	0,67
PT Resim			
Tamamlama	7,38±3,73	8,08±3,60	0,67
PT Resim			
Düzenleme	6,38±4,779	6,92±3,05	0,76
PT Küplerle Desen	6,88±2,9	8,33±3,70	0,36
PT Parça Birleştirme	8,75±2,866	8,67±3,49	0,95
PT Şifre	9,00 (1–12)	7,00 (3–11)	0,81
Tüm Puan	77,50±19,95	82±19,064	0,61

Sözel test: ST, performans testi: PT

Hastalar içinde KT süresi grupları incelendiğinde almamış grup, 0-6 ay grubu, 7-12 ay grubu ve 12 ay üstü grupları arasında; sözel test toplam puan, sözel test genel bilgi benzerlikler, aritmetik, yargılama, sayı dizisi ile performans testi toplam puan, performans testi resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça birleştirme, şifre ve tüm puan açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,050$) (Tablo 15).

Tablo 15: SSS tümörü olan hastaların KT süresi açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması

KT Süresi	Almamış n=6	0-6 ay n=5	7-12 ay n=8	12ay+n=1	p
ST Toplam Puan	72,00±19,93	89,8±13,00	81,13±15,22	92,00±0	0,329
ST Genel Bilgi	3,83±2,78	7,00±1,22	4,50±3,33	7,00±0	0,25
ST Benzerlikler	9,67±3,83	8,60±3,20	9,50±3,02	12,00±0	0,81
ST Aritmetik	4,67±3,14	6,60±3,50	7,00±3,11	9,00±0	0,46
ST Yargılama	6,17±4,16	11,20±2,77	8,75±2,18	10,00±0	0,09
ST Sayı Dizisi	4,67±2,50	7,00±0,70	6,13±2,16	6,00±0	0,32
PT Toplam Puan	70,83±20,11	90,40±11,19	83,5±21,70	102,00±0	0,28
PT Resim Tamamlama	5,17±3,76	9,8±1,64	8,25±3,65	10,00±0	0,14
PT Resim Düzenleme	4,30±2,80	7,80±4,08	7,00±3,33	13,00±0	0,11
PT Küplerle Desen	7,83±4,70	8,40±2,96	7,00±2,97	10,00±0	0,82
PT Parça Birleştirme	6,83±3,43	9,60±2,40	9,25±3,32	11,00±0	0,38
PT Şifre	5,67±3,55	8,40±4,27	7,13±4,12	8,00±0	0,72
Tüm Puan	69,00±20,90	89,00± 12,53	81,00±19,43	97,00±0	0,28

Kemoterapi: KT, sözel test: ST, performans testi: PT

Hastalar içinde tümör yerleşim yeri grupları incelendiğinde infratentoryal grubu ile supratentoryal grubu arasında; sözel test toplam puan, sözel test genel bilgi benzerlikler, aritmetik, yargılama, sayı dizisi ile performans testi toplam puan, performans testi resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, parça

birleştirme, şifre ve tüm puan açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç yoktur ($p>0,050$) (Tablo 16).

Tablo 16: SSS tümörü olan hastaların tümör yerleşim yeri açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması

Yerleşim Yeri	Infratentoryal n=9	Supratentoryal n=11	p
ST Toplam Puan	83,11±15,78	79,45±17,94	0,63
ST Genel Bilgi	6,00±2,95	4,27±2,68	0,18
ST Benzerlikler	8,56±2,87	10,18±3,31	0,26
ST Aritmetik	6,44±3,28	6,18±3,28	0,86
ST Yargılama	8,89±3,10	8,45±3,80	0,78
ST Sayı Dizisi	6,56±1,87	5,36±2,15	0,21
PT Toplam Puan	82,33±17,72	82,36±21,96	0,99
PT Resim Tamamlama	9,22±2,81	6,64±3,82	0,10
PT Resim Düzenleme	6,33±3,20	7,00±4,24	0,70
PT Küplerle Desen	7,67±2,82	7,82±3,94	0,92
PT Parça Birleştirme	8,67±2,73	8,73±3,63	0,96
PT Şifre	6,33±4,06	7,64±3,69	0,46
Tüm Puan	81,33±17,57	79,27±20,95	0,80

Sözel test: ST, performans testi: PT

Hastalar içinde, Tedavi protokolü grupları incelendiğinde sadece CT edilen grup, CT+KT grubu, CT+RT+ KT grubu, CT+RT grubu ve CT+RT+biyolojik ajan grupları arasında; sözel test toplam puan, sözel test genel bilgi, benzerlikler, aritmetik ve sayı dizisi ile performans testi toplam puan, performans testi resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, şifre ve tüm puan açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok iken ($p>0,050$) sözel test yargılama ve performans testi parça birleştirme puanları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p=0,021$; $p=0,043$) (Tablo 17). Bulunan anlamlı farklılık çoklu karşılaştırma

testi sonuçlarına göre hem sözel test yargılama puanı için hem de performans testi parça birleştirme puanları için tedavi protokolü gruplarından CT+RT ile CT+RT+KT+biyolojik ajan gruplarından kaynaklanmaktadır.

Tablo VI: SSS tümörü olan hastaların aldıkları tedavi protokolleri açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması

Tedavi Protokolü	CT n=4	CT+KT n=2	CT+RT +KT n=6	CT+ RT n=2	CT+RT+ KT+ Biyolojik ajan n=6	p
ST Toplam Puan	78,00±22,70	89,5±3,53	77,5±18,36	60,00±2,828	91±7,64	0,17
ST Genel Bilgi	4,25±3,40	5,50±2,12	4,67±4,03	3,00±1,41	6,50±1,37	0,60
ST Benzerlikler	10,25±4,34	10,50±2,12	7,33±3,38	8,50±3,53	11,00±1,41	0,32
ST Aritmetik	5,50±3,69	10,00±1,41	5,00±3,52	3,00±0	8±1,414	0,08
ST Yargılama	7,50±4,65	10,00±0	7,83±2,31	3,50±0,70 ⁽⁵⁾	11,5±1,76	0,02
ST Sayı Dizisi	5,5±2,646	6±0	6,83±2,229	3±1,414	6,17±1,472	0,25
PT Toplam Puan	79,50±19,29	96,00±8,48	77,50±22,70	53,50±2,12	94,17±10,18	0,07
PT Resim Tamamlama	6,00±4,54	9,50±0,70	7,83±4,16	3,50±0,70	9,83±1,60	0,17
PT Resim Düzenleme	5,00±3,36	10,00±4,24	5,50±4,27	3,00±0	9,17±1,72	0,08
PT Küplerle Desen	9,00±5,59	10,00±0	5,83±2,71	5,50±0,70	8,83±2,56	0,32
PT Parça Birleştirme	8,75±1,50	10,00±1,41	8,33±3,01	3,00±2,82 ⁽⁵⁾	10,5±2,88 ⁽⁴⁾	0,04
PT Şifre	7,25±3,09	8,00±0	7,33±4,32	2,50±2,12	7,83±4,53	0,55
Tüm Puan	76,50±22,42	92,00±7,07	76±21,28	54,00±0	91,67±9,564	0,10

Sözel test: ST, performans testi: PT

Hastalar içinde tanıdan bu yana geçen süre grupları incelendiğinde 0-12 ay grubu, 13-60 ay grubu, 61-120 ay grubu ve 12 ay üstü grupları arasında; sözel test genel bilgi, benzerlikler, yargılama ve sayı dizisi puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,050$).

Sözel test toplam puan, sözel test aritmetik, performans testi toplam puan, performans testi resim düzenleme ve tüm puan açısından tanıdan bu yana geçen süre grupları arasında anlamlı farklılık vardır (sırasıyla $p=0,046$; $p=0,013$; $p=0,040$; $p=0,008$; $p=0,039$) (Tablo 18).

Tablo 18: SSS tümörü olan hastaların tanıdan bu yana geçen süre açısından sözel test puanlarının karşılaştırılması

Tanıdan Bu Yana Geçen Süre	0-12 ay n=8	13-60 ay n=8	61-120 ay n=3	120 ay+ n=1	p
ST Toplam Puan	7,00 (5–10) (2)	5,50 (2–8) (1)	5,00 (4–6)	6,00 (6–6)	0,046
ST Genel Bilgi	11,00 (2–12)	4,00 (1–11)	8,00 (3–9)	8,00 (8–8)	0,128
ST Benzerlikler	94,00 (79–103)	64,00 (52–107)	83,00 (73–92)	87,00 (87–87)	0,534
ST Aritmetik	6,50 (2–11)	3,00 (1–9)	5,00 (3–7)	4,00 (4–4)	0,013
ST Yargılama	11,00 (4–13)	7,00 (4–16)	10,00 (8–12)	9,00 (9–9)	0,059
ST Sayı Dizisi	8,00 (6–10)	3,00 (1–9)	8,00 (8–9)	11,00 (11–11)	0,207

Sözel test: ST, performans testi: PT

Performans testi resim tamamlama, küplerle desen, parça birleştirme ve şifre puanı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,050$). Performans testi resim düzenleme ve tüm puan açısından tanıdan bu yana geçen süre grupları arasında anlamlı farklılık vardır ($p=0,008$; $p=0,039$).

Bulunan anlamlı farklılıklar çoklu karşılaştırma testi sonuçlarına göre farklılık bulunan tüm puanlar için tanıdan bu yana geçen süre gruplarından 0-12 ay ile 13-60 ay gruplarından kaynaklanmaktadır. 13-60 ay grubundaki tüm puanlar en düşük puan sahiptir.

Tablo 19: SSS tümörü olan hastaların tanıdan bu yana geçen süre açısından performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması

Tanıdan Bu Yana Geçen Süre	0-12 ay n=8	13-60 ay n=8	61-120 ay n=3	120 ay+ n=1	p
PT Toplam Puan	11,00 (7–14)	6,00 (2–13)	10,00 (6–10)	10,00 (10–10)	0,040
PT Resim Tamamlama	96,50 (84–105)	59,50 (45–107)	81,00 (76–102)	90,00 (90–90)	0,113
PT Resim Düzenleme	10,50 (7–12)	4,50 (1–12)	10,00 (6–11)	9,00 (9–9)	0,008
PT Küplerle Desen	9,00 (8–12)	3,00 (1–9)	7,00 (6–13)	7,00 (7–7)	0,368
PT Parça Birleştirme	8,00 (5–12)	5,00 (3–16)	9,00 (5–10)	10,00 (10–10)	0,124
PT Şifre	11,00 (7–14)	6,50 (1–11)	8,00 (7–11)	9,00 (9–9)	0,227
Tüm Puan	93,50 (82–104)	56,50 (46–107)	80,00 (72–97)	87,00 (87–87)	0,039

Sözel test: ST, performans testi: PT

Hastalar içinde remisyon grupları incelendiğinde gruplar arasında; sözel test toplam puan, sözel test genel bilgi, benzerlikler, aritmetik ve yargılama ile performans testi toplam puan, performans testi resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen, şifre ve tüm puan açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Sözel test sayı dizisi ve performans testi parça birleştirme açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuş ve hasta grubunda daha yüksek puanlar elde edilmiştir (sırasıyla $p=0,032$; $p=0,048$) (Tablo 19)

Tablo 20: SSS tümörü olan hastaların remisyon durumu açısından sözel, performans ve tüm test puanlarının karşılaştırılması

Remisyon	Evet	Hayır	p
ST Toplam Puan	78,43±18,02	87,33±12,02	0,285 ^a
ST Genel Bilgi	4,57±3,03	6,17±2,31	0,266
ST Benzerlikler	9,79±3,30	8,67±2,87	0,482
ST Aritmetik	6,07±3,29	6,83±3,18	0,638
ST Yargılama	8,00±3,59	10,17±2,63	0,202
ST Sayı Dizisi	5,43±2,31	7,00±0,63	0,032
PT Toplam Puan	78,29±21,40	91,83±11,07	0,080
PT Resim Tamamlama	6,50 (1-12)	10,50 (8-11)	0,074
PT Resim Düzenleme	6,50 (1-13)	9,00 (1-9)	0,617
PT Küplerle Desen	7,71±3,83	7,83±2,40	0,945
PT Parça Birleştirme	8,00 (1-14)	11,00 (7-12)	0,048
PT Şifre	7,00 (1-12)	11,00 (2-12)	0,158
Tüm Puan	76,64±20,81	88,50±11,48	0,210

Sözel test: ST, performans testi: PT

5. TARTIŞMA

Pediyatrik santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, çocukluk çağı maligniteleri arasında ikinci sıradadır. Aynı zamanda çocuklarda en sık görülen solid tümördür (4). ABD’de çocukluk çağı primer beyin ve diğer SSS tümörlerinin insidansı yaklaşık yılda 100.000 kişide 5.67’dir (20). Hastalığın görülme sıklığının yüksekliği destek tedavilerinin önemini arttırmaktadır. Kanser tedavisi gören çocuklar arasında sağkalım oranı yükselmeye devam ettikçe, kanser tedavisinin geç dönem etkilerine daha fazla önem verilmektedir. Beyin tümörleri için tedavi edilen çocuklarda kronik nörobilişsel etkiler özellikle sorun yaratmaktadır (56). Bu nedenle hastalık süresince ve devamında saptanan nörobilişsel eksiklikler, verilecek olan destek tedavilerle en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Çalışmamızda 6-16 yaş arasında tanı alan, tedavisi devam eden veya tamamlanan beyin tümörü hastalarına WISC-R zeka testi uygulanarak zeka puanlarını belirledik.

Çalışmamızı oluşturan hasta grubu cinsiyet olarak %60 erkek ve %40 kadın hastadan oluşmaktadır. Erkek popülasyon baskın olarak görülmektedir. Parkin ve ark.larının beş kıtada yaptıkları kanser insidansı araştırmasında bizim çalışmamıza benzer olarak erkek cinsiyet oranını yüksek bulmuşlardır. Bu oran erkekler için 100.000’de 3,70 iken kadınlarda 2,60 olarak bulunmuştur (100). Bizim hastalarımızda aile öyküsü sadece %10 oranında olduğu görüldü. Crump ve ark.larının 1973–2010 yılları arasında yapmış olduğu çalışmada birinci dereceden akrabasında beyin tümörü öyküsü bulunma oranı %54 olarak bulunmuştur (101). Hasta grubumuzun sayısal olarak azlığı ve dışlama kriterlerinin varlığından kaynaklanan farklılıklar nedeniyle aile öyküsü oranımızın diğer çalışmalara göre düşük çıktığını düşünüyoruz.

Hastalarımızın en sık başvuru şikâyetleri sırası ile baş ağrısı (%30), kusma (%25), nöbet (%15) ve diğer nörolojik semptomlardır. Gilles ve ark.larının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde en sık gözlenen yakınma baş ağrısıdır (102). Wilne ve ark.larının yaptığı 74 makaleyi içeren meta-analizde de yine benzer şekilde ek sık görülen semptomlar baş ağrısı, kusma ve diğer nörolojik semptomlardır (103). Yine Fattal-Valevski ve ark.larının yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer oranda beyin tümörünün klinik belirtisi olarak nöbeti %15,5 oranında bulmuştur (104). Bu semptomlarla başvuran hastaların, beyin tümörü görülme sıklığı göz önüne

alındığında bu açıdan da değerlendirilmesi erken tanı ve tedavi açısından faydalı olacaktır.

Hastalarımızı santral sinir sistemi tümörlerinin 2016 DSÖ sınıflamasına göre hastalarımızı sınıflandırdığımızda en sık Diffüz astrositik ve oligodendrogial tümörler (%50), bunu takiben sırasıyla benign tümörler (%20), embriyonel tümörler/MB (%15) ve ependimal tümörler (%15) görülmüştür. ABD merkezi beyin tümörü kayıtlarından alınan verilere göre 0-14 yaş arasında %47,40 ile en sık diffüz astrositik ve oligodendrogial tümörler görülmüştür. Bizim çalışmamızdan farklı olarak ikinci en sık embriyonel tümörler/MB (%15) görülmektedir (105). Çalışmaya dahil ettiğimiz yaş grubu, hasta sayısı ve dışlama kriterleri düşünüldüğünde daha fazla veri ile daha doğru sonuçlar elde edilebilir. Yine de çalışmamızda en sık diffüz astrositik ve oligodendrogial tümörler görülmesi literatürle uyumludur.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubuna uyguladığımız WISC-R zeka testi sonuçlarını inceleyecek olursak testin ana başlıklarını oluşturan sözel, performans ve tüm test puanı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,025$, $p=0,001$, $p=0,002$). Alt başlıklarını incelediğimizde ise; sözel test genel bilgi, aritmetik ve sayı dizisi testlerinde ve performans testi resim tamamlama, resim düzenleme, küplerle desen ile şifre testinde anlamlı sonuçlar elde edildi (sırasıyla $p<0,001$; $p=0,010$; $p=0,004$, $p=0,035$, $p=0,008$; $p=0,002$; $p=0,007$). Starowicz-Filip ve ark.larının serebellar tümörü olan 44 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada WISC-R zeka testinin tüm puan ve performans test puanında kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak sözel test puanında anlamlı farklılık görülmemiştir (106). Bizim çalışmamızda sözel test kısmında yer alan genel bilgi testi gibi dil kullanımı ve konuşma becerisini ölçüldüğü, aritmetik testi gibi akıl yürütme becerisinin, sözel bellek kullanımının, dikkati yoğunlaştırmanın belirlendiği ve sayı dizisi gibi kısa süreli belleğin kapasitesinin ortaya konduğu testlerde Starowicz-Filip ve ark.larının yaptığı çalışmaya göre farklılık çıkmasının nedenini hastalarımızın supratentoryal bölge tümörlerini içeriyor olmasına bağlamaktayız. Sözel test puanını belirleyen bir çok işlevin özellikle supratentoryal bölgede yer alan yapıların görevi olduğunu bilmekteyiz. Bununla beraber infratentoryal bölge tümörüne sahip hastalarımızın sözel test puanının düşük çıkmasını aldıkları tedavilerin

geç etkisine bağlamaktayız. Starowicz-Filip ve ark.ları serebellar lezyonları olan çocuklarda hafıza eksikliklerinin oldukça izole ve bilişsel gerilemenin eşlik etmediğini göstermişlerdir. Ancak literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde serebellum tümörlerinin özellikle aldıkları RT nedeniyle supratentoryal bölgedeki yapıları etkilediğini biliyoruz. Bu nedenle yapılan bu çalışmada ki sözel test puanında farklılık çıkmamasını tedavi şekli, yaş veya tanıdan bu yana geçen süre gibi ek faktörlerin etkisine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Yine Starowicz-Filip ve ark.larının yaptığı aynı çalışmada hafıza ve bellek fonksiyonlarını değerlendiren bilgi ve sayı aralığı WISC-R zeka testinde anlamlı fark yoktur (106). Bizim çalışmamızda farklı olarak sözel test sayı dizisi alt başlığında incelenen bellek fonksiyonunda anlamlı farklılık görüldü. Starowicz-Filip ve ark.larının yaptığı bir başka çalışmada düşük dereceli serebellar astrositom tanısı olan hastalar ile kontrol gruplarına WISC-R zeka testi uygulanmış, tüm test puanında anlamlı sonuç elde edilmiş, sözel ve performans test puanlarında anlamlı farklılık bulunmamıştır (107). Olsson ve ark.larının bizim çalışmamıza benzer olarak yaptığı çalışmada yaş ve cinsiyet açısından korele edilmiş beyin tümörü hastalarına uygulanan WISC-R zeka testi sonuçlarında sözel, performans ve tüm test puanı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (108). Yine çalışmamızdaki sonuçlara göre hasta grubun IQ skorlarının kontrol grubuna göre oldukça düştüğü görülmektedir. Çalışmamızda literatürü destekleyecek şekilde hastalarda nörobilişsel işlev bozukluğu ve IQ skorlarında düşme olduğu gösterilmiştir.

Kanser tedavisi gören çocuklar arasında sağkalım iyileşmeye devam ettikçe, kanser tedavisinin geç etkilerine daha fazla dikkat çekilmektedir . Beyin tümörleri için tedavi edilen çocuklarda kronik nörobilişsel etkiler özellikle sorun yaratmaktadır. Teşhis ve tedavideki yenilikler toksisiteyi azaltmayı amaçlamaktadır. Yeni moleküler sınıflandırma, risk sınıflandırmasını iyileştirmekte ve radyasyondan koruyucu tedaviden fayda görececek çocukları belirlemektedir. Bunun dışında yeni cerrahi teknikler, toksisiteyi azaltma potansiyeline sahip yeni kemoterapötik ajanlar ve hedefe yönelik biyolojik ajan kullanımı gibi gelişmeler hastalığın toksisitesini azaltarak nörobilişsel etkilenimi azaltacaktır. Tanı, tedavi ve hastalık sonrası bakım noktasındaki gelişmeler buna katkı sağlayacaktır.

Erkek ve kadın cinsiyetleri ayrı ayrı değerlendirdiğimizde özellikle erkek cinsiyetin zeka puanlarında anlamlı düşüklük görüldü. Erkek cinsiyet açısından sözel, performans ve tüm test puanında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Kadın cinsiyet açısından sözel test genel bilgi alt başlığı haricinde diğer tüm testlerde anlamlı farklılık görülmedi. Ancak istatistik olarak farklılık çıkmasa da sayısal değer olarak kadın hastaların IQ puanlarının kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü. Kontrol grubundan bağımsız olarak değerlendirdiğimizde erkek hastaların sözel, performans ve tüm test IQ skorları sırasıyla 80,67, 79,75 ve 78,58 iken kadınların IQ skorları erkeklerden daha yüksek çıkarak sırasıyla 81,75, 86,25 ve 82,63 olarak tespit edildi. Bledsoe ve ark.larının posterior fossa tümörlerine sahip kadın ve erkek hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak kadınların bilişsel puanları, tedaviden dört yıl sonra erkeklere kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur (109). Olsson ve ark.ları tümör boyutu ve cinsiyeti korele ederek yaptıkları bir çalışmada erkek hastaların bilişsel sekellerinin daha fazla olduğunu saptamıştır. Bu farklılığı erkek hastalarda daha büyük tümör boyutuna sahip olmalarına bağlamıştır. Daha büyük tümör boyutunun; daha geniş radyasyon maruziyeti ve hidrosefali, ventrikülo-peritoneal şant gibi komplikasyonlara sebep olarak bilişsel kapasiteyi etkilediğini göstermişlerdir (108). Bizim çalışmamızın aksine Ris ve ark.larının yaptığı bir çalışmada düşük doz RT ve KT ile tedavi edilen medulloblastoma/ilkel nöroektodermal tümörler için erkek ve kadın hastalarda tam ölçekli IQ, sözel ve sözel olmayan IQ skorunda kadınlarda (yılda sekiz puan) erkeklerle karşılaştırıldığında (yılda üç puan) sözel IQ skorunda daha büyük bir düşüş gözlemlenmiştir (110). Medulloblastom için 35-40 Gy kraniyospinal RT ile tedavi edilen 50 çocuk üzerinde Palmer ve ark.larının yaptıkları benzer bir çalışmada, kadın cinsiyetinde erkeklere göre daha düşük IQ skorları bulmuşlardır (111). Literatürdeki farklı sonuçlara rağmen mevcut çalışmalarda tüm gruplar için IQ skorları düşmüştür. Bu da IQ skorlarındaki düşüşlerin cinsiyetten bağımsız olabileceğini düşündürmektedir.

Cinsiyet farklılıklarının hastalığa yatkınlık, ilerleme, ölüm ve ilaç metabolizması üzerinde etkileri vardır. Uzun süredir devam eden hayvan araştırmaları, testosteron ve östradiol plazma düzeylerinin nörogelişimi doğrudan etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle altta yatan pubertal steroid seviyelerindeki cinsiyete bağlı farklılıkların, beyin gelişimini de etkilemesi mümkündür. Pediatrik beyin tümörleri için tedavi edilen kadınlar ayrıca tedaviden kaynaklanan steroid üretimindeki değişiklikler nedeniyle yüksek oranda erken ergenlik yaşarlar. Erken ergenlik, erken ergenlik yaşamayan aynı yaştaki kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha iyi nörobilişsel işlevsellik ile ilişkilidir (109). Bu durum bir ölçüde kadınları hastalığın bilişsel etkilerinden korumaktadır. Östradiol seviyeleri, hipokampal hücre proliferasyonu ve sinaptogenez ile ilişkilendirilmiştir (112). Kadın hastalar için yapılan son çalışmalar progesteron seviyesinin, mikrogliadan serbest radikallerin salınımını engelleyerek veya miyelin üretimini artırarak beyin gelişimini artırdığı gözlemlenmiştir (113). Dolayısıyla radyasyon tedavisinin neden olduğu hipotalamik/hipofiz fonksiyon bozukluklarında, pubertal seks hormonlarında meydana gelen değişikliklerin etkisiyle beynin yapısal ve fonksiyonel olarak yeniden düzenlenmesi mümkündür (114). Bu nedenle, tedaviyi takiben kadınlarda erkeklere göre daha iyi bilişsel performans bulgularımız için bir başka olası açıklamada seks hormonlarında tedaviye bağlı değişimlerinin radyasyonun nörotoksik etkilerine karşı koruyucu olabileceğidir. Bu sebeplerle kadınlardaki etkilenimin erkeklere nazaran düşük olması şaşırtıcı değildir. Ancak literatürde bizim çalışmamıza zıt sonuçları göz önüne aldığımızda ek risk faktörleri içerecek şekilde daha büyük örneklem grubu ile daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Yaş grupları incelendiğinde (6-10) ile (11-16) yaş grubu arasında istatistiki anlamda farklılık bulunmadı. Ancak IQ skorlarına bakıldığında (6-10) yaş grubunda daha fazla düşüklük görülmektedir. (6-10) yaş grubu sözel, performans test ve tüm puan açısından sırasıyla 78,13, 80,00, 77,50 puan alırken, (11-16) yaş grubu 83,08, 83,92, 82,00 puan aldı. Ollson ve ark.larının kraniyal RT alan hastalarda yaptıkları çalışmada, tanı anında radyoterapiye erken maruziyetin geç bilişsel sekel için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Douglas Ris ve ark.larının yaptığı başka bir çalışmada ise IQ puanlarındaki düşüklükte, erken yaş risk faktörü olarak görülmüştür (115). Yaşla ilgili mevcut bulgular, beyin tümörü tanısı alan çocuklarda, küçük yaştan,

bilişsel fonksiyonlarda bozulma riskini artırdığını ortaya koyan önceki çalışmalarla tutarlıdır. Bizim çalışmamızda hasta sayımız az olduğundan iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Kemoterapi süresi açısından hastaları değerlendirdiğimizde, KT almayan grup ile KT alma sürelerini gruplandırıdığımız diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. IQ skorlarını incelediğimizde kontrol grubu hastalarına göre düşüklük görülmekle beraber bu düşüklük kendi aralarında istatistiki olarak anlamlı sonuç ortaya çıkarmamıştır. IQ skorlarındaki bu düşüklüğe kemoterapinin tek başına etkisini araştırmak; bütün hastaların CT olması ve birçoğunun KT ile beraber diğer tedavi modalitelerini almalarından dolayı mümkün olmamıştır. Literatürde sadece KT etkisi araştırmak için farklı tümör gruplarında yapılan çalışmalar mevcuttur. Iyer ve ark.ları KT dışında herhangi tedavi almayan akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada tam ölçekli IQ puanı, sözel ve performans IQ puanlarında 6-8 puanlık düşme saptamışlardır (116). Yine Peterson ve ark.larının yaptıkları çalışmada özellikle algısal akıl yürütme becerileri, çalışma belleği ve işlem hızı alanlarında tüm hastalarda entelektüel işleyişin etkilendiğini göstermişlerdir (117). Kemoterapiden kaynaklanan nörobilişsel bozuklukların mekanizması muhtemelen tedavi protokollerinde yer alan nörotoksik kemoterapi ajanlarıyla ilgilidir (118). Çalışmamızda KT süresi ve KT alan ile almayan grup açısından anlamlı fark çıkmaması, kemoterapinin nörotoksik etkileri gözönüne alındığında anlamlı değildir.

Çalışmamızda yerleşim yerine göre infratentoryal ve supratentoryal olarak gruplandırıdığımız hastalarımızın WISC-R zeka testi puanı karşılaştırmasında herhangi anlamlı sonuç bulunmamıştır. Serebrum beynin supratentoryal bölgesini oluşturmaktadır ve WISC-R zeka testinde ölçtüğümüz dil kullanımı, konuşma becerisi, sözel bellek kullanımı, ince motor beceri, sosyal yargılama, soyut düşünme ve sosyal yaşama uyum becerileri gibi birçok işlevin yürütülmesinde buradaki yapılar sorumludur. Özellikle bu bölgenin sorumlu olduğu işlevlerin infratentoryal bölge tümörlerinde de etkilenmesini serebellumun, serebrumun geniş bölgeleri ile bağlantılı olmasına bağlamaktayız. Bu nedenle serebellar lezyonları takip eden bilişsel eksiklikler, bozulmuş serebello-serebral bağlantısı ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda, her iki bölge tümörlerinin IQ skorlarında görülen bu düşüklüğün, yine bu bağlantının

etkilenmesi nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızı destekler nitelikte Moberget ve ark.ları yaptıkları çalışmada 20 infratentoryal tümör hastasını kontrol grubu ile karşılaştırarak sol orbitofrontal korteks ve sol hipokampusta bilişsel işlevde azalma ve gri madde yoğunluğunda artış göstermişlerdir. Hasta grubu içinde bu bölgelerdeki artan gri madde yoğunluğu, işlem hızı ve yürütme işlevi testlerinde düşük performansla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca difüzyon tensör görüntüleme ile hastalarda beyaz cevher mikro yapısındaki yaygın değişiklikleri ortaya çıkarmışlardır. Sonuç olarak çalışmalarında, çocukluk çağında tümör cerrahisi sonrası serebellar lezyonu olan hastalarda azalmış bilişsel işlev, fokal olarak artan gri madde yoğunluğu, yaygın beyaz cevher mikroyapısal anormallikleri gözlemlemiş ve serebello-serebral bağlantı hasarını göstermişlerdir (119). Ailion ve ark.larının yaptıkları bir başka çalışma da posterior fossa tümöründen iyileşenlerde, serebellum, talamus ve frontal lobun dejenerasyonu ve serebellar-frontal yolun talamik-frontal segmentinin düşük beyaz cevher bütünlüğünü göstermiştir (120). Serebellar tümör rezeksiyonu sonrası gelişen transnöral dejenerasyon nedeniyle beynin bir bölgesindeki tümör sadece o bölgenin işlevselliği dışında birçok bölgeyi etkileyerek nörobilişsel fonksiyonları bozmaktadır.

Çalışmamızda beş farklı gruba ayırdığımız tedavi protokolleri arasında sözel, performans ve tüm test puanı açısından anlamlı farklılık bulamadık. Kranial radyasyon tedavisi beyin için en toksik olduğu bilinen tedavidir. Daha yüksek radyasyon dozu ve daha büyük ışınlanmış beyin bölgesi, özellikle küçük çocuklarda daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. Kraniospinal radyasyon tedavisi, becerilerde gerilemeden ziyade yeni beceriler kazanmadaki başarısızlığı yansıtan IQ'daki düşüşle de ilişkilidir (82). Bin dokuzyüz altmış dokuzda H.J.G Bloom ve ark.larının MB'li 82 hasta üzerinde yaptığı çalışma, beyin tümörlerinin ve tedavilerinin çocukların yaşam kalitesine yönelik tehdidi ortaya koyan ilk araştırmalardan biri olmuştur. Bu erken gözlemler, kranial veya kraniospinal RT kullanımıyla ilişkili yüksek nörobilişsel etkilenme riskini göstermiştir (121). Daha sonraki yıllarda Merchant ve ark.ları düşük dereceli gliom tanısı olan 78 çocuk hastaya 54 GY dozunda RT verip beş yıl izleme almışlar.Beş yıl sonunda hastalara Wechsler Çocuklar İçin Zeka Testi uygulamışlar ve nörobilişsel puanlarında anlamlı düşüşler elde etmişlerdir. (56) (57) (58) (59) (122). Mostow ve ark.larının yaptığı çocukluk çağında beyin tümöründen iyileşen 342 kişiyi ve 479 kardeş kontrolünü içeren araştırma, eski hastaların kardeşlerine göre 10,8 kat

daha az çalışma ve 28,8 kat daha az araba kullanabilme olasılıkları olduğunu göstermiştir. Zihinsel işlev açısından, hayatta kalanların yetersiz olma olasılığı 16,2 kat daha fazlaydı. Tedavi sırasında daha genç yaşta kraniyal veya kraniyospinal RT alanlarda mental yetersizlik olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (123). Çalışmamızda da IQ skorları literatürle uyumlu bulunmuştur. Sadece CT olanlarda da, operasyonla birlikte KT ve RT alanlarda da zeka testlerinde anlamlı düşüşler görüldü. Özellikle RT'nin neden olduğu nörobilişsel hasarı önlemek ve tedavi etmek için yeni stratejiler giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Starowicz-Filip ve ark.larının yaptıkları bir başka çalışmada bizim çalışmamıza zıt şekilde sadece cerrahi müdahale gerektiren düşük dereceli serebellar astrositomlu çocuklar daha olumlu bir sonuç elde etmişlerdir (107) (108) (109) (106). Bizim çalışmamızda sadece CT olan hastalar ile diğer gruplar arasında anlamlı sonuç elde edilemedi. Örneklem küçüklüğü, yaş, cinsiyet, tümör tipi bir çok etkenin varlığından dolayı bu sonucun çıktığını düşünmekteyiz. Tedavi etkileri karşılaştırmak amacıyla daha iyi standardize edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tanıdan bu yana geçen süreleri kıyasladığımızda, özellikle 0-12 ay ile 13-60 ay grubu arasında sözel, performans ve tüm test toplam puanlarda anlamlı farklılık bulduk (sırasıyla $p=0,046$, $p=0,040$, $p=0,039$). Hastalığın tanısından itibaren geçen süre ilerledikçe zeka puanlarında düşme görüldü. Özellikle 0-12 ve 13-60 ay arasında farklılık görülmesini, diğer gruplarda anlamlı farklılık çıkmamasını hastaların %80'inin ilk grupta olmasına bağlamaktayız. Mulhern ve ark.ları yaptıkları çalışmada RT sonrası artan süre ile nörobilişsel performansı ters orantılı olarak göstermişlerdir (56). Anderson ve ark.ları yaptıkları başka bir çalışmada RT+KT alan grup ile sağlıklı grubu tedaviden iki ve üç yıl sonra nörogelişimsel olarak kıyaslamışlar. İki ve üçüncü yılda sözel becerilerde farklılık gözlenmezken sözel olmayan ve performans becerilerde bizim çalışmamıza benzer şekilde kümülatif eksiklikler olduğunu göstermişlerdir (124). Hoppe-Hirsch ve ark.ları MB'li çocukların zihinsel işleyişini ependimomlu çocuklarla karşılaştırmıştır. Medulloblastomlu hastalar ($n=59$) cerrahiyi takiben tüm beyin ve fokal radyasyonla tedavi edilirken, ependimomlu hastalar ($n=37$) cerrahiyi takiben sadece fokal radyasyonla tedavi edilmiş, tüm vakalar 45 Gy ile 55 Gy dozunda RT

alırken, medulloblastomlu hastalar 25 Gy ile 35 Gy dozunda ek doz almışlardır. İki grup tedaviden bir yıl sonra IQ'da farklılık göstermezken, ependimom grubunun performansı 5. ve 10. yılda sabit kalmış, ancak medulloblastom grubu, takip periyodlarında muhtemelen ek dozun zararlı etkisini yansıtacak şekilde anlamlı düşüşler göstermişlerdir (125). Çok sayıda çalışma, kemoterapi ve radyasyon tedavisinin SSS üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri nedeniyle çocukluk çağı beyin tümörlerinden iyileşenlerin veya tedaviye devam edenlerin yaşadığı nörobilişsel toksisiteleri göstermiştir. Kraniyal RT ve KT'nin neden olduğu beyaz cevher kaybı birçok fonksiyonu etkileme potansiyeline sahiptir. Bu kalıcı etkiye bağlı olarak bizim çalışmamızda da gösterildiği gibi tanıdan bu yana geçen süre arttıkça IQ skorlarındaki düşüklük gösterilmiştir. Bu sonuçlar eğitim planlarına uygun adaptasyonun sağlanması için tedavi sonrasında aralıklı değerlendirmelere duyulan ihtiyacı ve azalması beklenen becerilerin telafi edilmesine yardımcı olmak için iyileştirici yaklaşımlar oluşturmanın önemini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaları remisyonda olma ve tedaviye devam etme durumuna göre iki ayrı gruba ayırdığımızda birbirleri arasında anlamlı farklılık bulamadık. Ancak sonuçları ayrıntılı incelediğimizde IQ skorlarındaki düşmeyi saptadık. Her iki grubun IQ skorlarına baktığımızda da sözel, performans ve tüm test puanı açısından remisyon grubunda, 9 ile 12 puan arasında düşüklük saptandı. Bu sonuç, hastalığın ve tedavilerin etkisinin uzun vadede hastaların nörobilişsel fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini göstermektedir. Moore ve ark.larının yaptıkları çalışma bizi destekler nitelikte KT ve RT'nin SSS üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkileri nedeniyle özellikle beyin tümörleri ve lösemiden kurtulanların yaşadığı nörobilişsel toksisiteleri belgelemiştir. Pediatrik kanserden kurtulanlarda RT'nin ALL ve beyin tümörlerinde birincil tedavi olarak uygulanmasının nörobilişsel düşüslere katkıda bulunduğunu göstermişlerdir (126). Beyin tümöründen kurtulan hastalar, hastalığın primer etkisi ile veya tedavinin yan etkileri nedeniyle nörobilişsel sekel için risk altındadır. Hastaların yaşadıkları nörobilişsel sekellerin remisyon döneminde devam etmesi, bu sorunların erişkin döneme de yansıyacağını ve yaş ilerledikçe bu sorunların artabileceğini göstermektedir. Tümör ve tedavisinin potansiyel etkilerini düşünerek hastalara multidisipliner yaklaşımla zihinsel, sosyal ve fiziksel işleyişi etkilemeden önce

müdahale edilmeli ve hastaların yaşam kalitesinin arttırılmasına yönelik yaklaşımların geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çocukluk çağı kanser hastalarında beş yıllık genel sağkalım günümüzde %85'e ulaşmıştır ve beyin tümörü hastaları için beş yıllık genel sağkalım %77'dir (127). Erişkinliğe ulaşan çocukluk çağı kanser hastalarının sayısının artması nedeniyle, uzun vadeli yan etkiler ve yaşam kalitesi klinik araştırmaların odağı olmuştur. Genel olarak beyin tümörü hastaları hem kısa hem de uzun vadeli takip sırasında diğer çocukluk çağı kanserinden kurtulanlara kıyasla yan etki açısından en yüksek riske sahiptir (128). Hayatta kalma oranları arttıkça beyin tümörlerinden kurtulanların yaşadığı geç etkilere daha fazla ilgi gösterilmeye başlanmıştır. Pediatrik beyin tümörleri ve tedavileri çocuğun nörobilişsel etkilenme riskini artırır ve bu etkilenme hastalığın en yıkıcı etkilerden biridir. Pediatrik beyin tümörlerinden kurtulanların nörobilişsel işleyişine ilişkin son araştırmalar ve nitel incelemeler, bu eksikliklerin genel zeka, yürütme işlevi, hafıza ve akademik başarı dahil olmak üzere çeşitli bilişsel alanlarda meydana geldiğini göstermiştir (129). Bilişsel ve psikososyal işlevselliğe ilişkin düzenli standartlaştırılmış değerlendirmelerden toplanan veriler ile hastalığın uzun vadeli etkilerini en aza indirmek ve erken tedavisini sağlamak mümkün olabilir. Pediatrik beyin tümöründen kurtulanlar koordineli disiplinler arası bakıma, geç etkilerin sürekli değerlendirilmesine ve geç etkilerin etkisini azaltmaya odaklanan zamanında müdahalelere ihtiyaç duyarlar (130). Biz de çalışmamıza buradan yola çıkarak hastalarımızın hastalık kaynaklı nörobilişsel erken ve geç etkilerini belirlemeye çalıştık. Literatürle uyumlu şekilde hastalarımızın nörobilişsel yönden etkilendiğini ve bu hastalara çoklu tedavi yaklaşımları ile müdahale edilmesi gerektiği sonucuna vardık. Çalışmamız kesitsel olduğundan daha erken ve gelecekte olacak olan etkileri belirleyemedik. Ancak hastaların nörobilişsel etkilenmelerine yönelik yaş, cinsiyet, tümör tipi, tanıdan bu yana geçen süre, tanı yaşı, tümör yerleşim yeri ve tedavi modalitesi gibi faktörlerin etkilerini incelemeye çalıştık. Multifaktöriyel etkilenme neticesinde hastaların zeka puanlarında anlamlı düşüklükleri gösterdik. Çalışmamızın sınırlamaları özellikle hasta sayısının azlığı, homojen bir gruptan oluşmaması ve sadece çalışmanın yapıldığı andaki etkileri göstermesidir.

Sonuç olarak bu bulgular pediatrik beyin tümörlerinden kurtulanlarda nörobilişsel geç etkilerin izlenmesinin önemini ve bu eksiklikleri hafifletebilecek tanısal ve tedaviyle ilgili değişkenlerin daha tutarlı bir şekilde ele alınması ihtiyacını vurgulamaktadır. İleriye dönük belirli aralıklarla yapılacak sistematik takip daha verimli sonuçlar çıkaracaktır. Bu nedenle, Kuzey Amerika Çocuk Onkoloji Grubu tarafından tavsiye edildiği gibi bu hastalıktan iyileşenlerin sistematik nörobilişsel takibinin öneminin altını çizmekteyiz (131).



5. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan hastaların tümör tanısı almadan önceki en sık başvuru şikayetleri sırasıyla baş ağrısı, kusma, nöbet, gözde kayma, güç kaybı, denge bozukluğu ve halsizliktir.
2. Çalışmaya katılan 20 hastanın sadece 2 tanesinde aile öyküsü vardı.
3. Hastalar en fazla diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümör (%50) tanısı almıştır.
4. En sık yerleşim yeri posterior fossadır (%45).
5. Beyin tümörü tanılı hastalar ile kontrol grubu WISC-R zeka testi açısından karşılaştırıldığında sözel, performans ve tüm test puanı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).
6. Cinsiyet olarak karşılaştırma yapıldığında erkek denekler arasında sözel, performans ve tüm test puanında anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,05$), kadın denekler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
7. Hastaları (6-10) ve (11-16) şeklinde 2 farklı yaş grubuna ayırarak yaptığımız karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
8. KT alma süreleri açısından hastaları kıyasladığımızda, KT almayan ile (0-6), (6-12) ve 12 ay üzeri alan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
9. Tümörün yerleşim yerine göre infra-supra tentoryal olarak iki ayrı grubu karşılaştırdığımızda anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
10. Hastaları aldıkları tedavi yöntemlerine göre gruplara ayırarak yaptığımız karşılaştırma neticesinde anlamlı farklılık bulamadık ($p>0,05$).
11. Tanıdan bu yana geçen süre (0-12), (13-60), (61-120) ve 120 ay üzeri şeklinde dört ayrı gruba ayrılmıştır. Özellikle (0-12) ile (13-60) ay grubu arasında sözel, performans ve tüm test puanlarında anlamlı derece farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).
12. Hastaların tanıdan geçen süre arttıkça zeka puanları düştüğü tespit edilmiştir.

13. Hastaların remisyonda olması veya tedaviye devam ediyor olmaları zeka puanı açısından anlamlı farklılık ortaya çıkarmamıştır ($p>0,05$).
14. Bu bulgular pediatrik beyin tümörlerinden kurtulanlarda nörobilişsel geç etkilerin izlenmesinin önemini ve bu eksiklikleri hafifletebilecek tanısal ve tedaviyle ilgili değişkenlerin daha tutarlı bir şekilde ele alınması ihtiyacını vurgulamaktadır.
15. İleriye dönük belirli aralıklarla yapılacak sistematik takip daha verimli sonuçlar çıkaracaktır.
16. Kuzey Amerika Çocuk Onkoloji Grubu tarafından tavsiye edildiği gibi bu hastalıktan iyileşenlerin sistematik nörobilişsel takibinin önemini altını çizmekteyiz

7. KAYNAKLAR

1. Segal D, Karajannis MA. Pediatric Brain Tumors: An Update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016; 46 (7): 242–50.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol*. 2013
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanseri İstatistikleri. Ankara. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2017.
4. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders. 2018; 36: 533–56.
5. Crawford J. Childhood Brain Tumors. *Pediatr Rev*. 2013; 34 (2): 63–78.
6. Dang M, Phillips PC. Pediatric Brain Tumors. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23 (6): 1727-57
7. Reith W, Bodea S, Mühl-Benninghaus. *Radiologe*. 2017; 57: 728–39.
8. Khatua S, Sadighi ZS, Pearlman ML, Bochara S, Vats TS. Brain Tumors in Children. Current Therapies and Newer Directions. *Indian J Pediatr*. 2012;79 (7):922–7.
9. Guichardet K, Kieffer V, Lyard G, Pagnier A, Dufour C. Devenir Neurocognitif à Long Terme Des Enfants Traités Pour une Tumeur Cérébrale, *Bulletin du Cancer*. John Libbey Eurotext. 2015; 102: 636–41.
10. Hocking MC, Hobbie WL, Deatrick JA, Lucas MS, Szabo MM, Volpe EM et al. Neurocognitive and Family Functioning and Quality of Life Among Young Adult Survivors of Childhood Brain Tumors. *Clin Neuropsychol*. 2011; 25 (6): 942–62.
11. Ris MD, Noll RB. Long-Term Neurobehavioral Outcome in Pediatric Brain-Tumor Patients: Review and Methodological Critique. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1994;16 (1):21–42.
12. Çelik C, Yiğit İ, Erden G, Üniversitesi A, Wechsler Ö, İçin Ç et al. Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği Geliştirilmiş Formunun Doğrulayıcı Faktör Analizi:

- Normal Zihinsel Gelişim Gösteren Çocukların Oluşturduğu Bir Örneklem. 2015; 18.
13. Force LM, Abdollahpour I, Advani SM, Agius D, Ahmadian E, Alahdab F et al. The Global Burden of Childhood And Adolescent Cancer in 2017: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Oncol* 2019; 20 (9):1211–25.
 14. Gupta S, Howard SC, Hunger SP, Antillon FG, Metzger ML, Israels T et al. Treating Childhood Cancer in Low- and Middle-Income Countries. *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. 2015; 121–46.
 15. <https://www.acco.org/global-childhood-cancer-statistics/>. [2020].
 16. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>.
 17. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer*. 2005;103 (7):1457–67.
 18. SEER Cancer Statistics Review 1975-2005.
https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2005/
 19. Wells EM, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015; 21 (2): 373–96.
 20. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro-Oncology*. Oxford University Press; 2018; 20: 86.
 21. Wafik Zaky, Joann L. Ater. Nelson Textbook of Pediatrics. In: Kliegman R, Editor. Brain Tumors in Childhood. 2020. Chapter 524, p. 2666-78.
 22. James S. Lowe BMedSci, BMBS, DM, FRCPath, Peter G. Anderson DVM, PhD and Susan I. Anderson BSc. MMedSci P. Nervous Tissue. In: Stevens & Lowe's Human Histology. p. 83–102.
 23. Abraham L. Kierszenbaum M.D., Ph.D. and Laura L. Tres M.D. PD. Nervous tissue. in: Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology. p. 261–98.
 24. PhD WKOP and PCN. Nervous Tissue. in: Netter's Essential Histology. p. 109–39.

25. Fuller CE, Jones DTW, Kieran MW. New Classification for Central Nervous System Tumors: Implications for Diagnosis and Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2017; (37): 753–63.
26. Ly KI, Wen PY, Huang RY. Imaging of Central Nervous System Tumors Based on the 2016 World Health Organization Classification. *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2020; 38; p. 95–113.
27. Van Den Bent MJ, Weller M, Wen PY, Kros JM, Aldape K, Chang S. A Clinical Perspective on the 2016 WHO Brain Tumor Classification and routine Molecular Diagnostics. *Neuro-Oncology*. Oxford University Press; 2017; 19: 614–24.
28. Goldman RD, Cheng S, Cochrane DD. Improving Diagnosis of Pediatric Central Nervous System Tumours. *Canadian Medical Association*; 2017; 119: 459–63.
29. Wilne SH, Dineen RA, Dommett RM, Chu TPC, Walker DA. Identifying Brain Tumours in Children and Young Adults. *BMJ*. 2013; 347
30. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of Childhood CNS Tumours: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Oncol*. 2007; 8 (8): 685–95.
31. Dobrovoljac M, Hengartner H, Boltshauser E, Grotzer MA. Delay in the Diagnosis of Pediatric Brain Tumours. *Eur J Pediatr*. 2002; 161 (12): 663–7.
32. Blissitt PA, Alexander S, Slazinski T, Zrelak P, Cnrn N-B, Battick K et al. AANN Clinical Practice Guideline Series Editor Content Reviewers Care of the Pediatric Patient with a Brain Tumor.
33. Raieli AL V, Raieli V, Eliseo, M, Pandolfi, E, La Vecchia M, Franca, G La et al. Recurrent and Chronic Headaches in Children Below 6 Years of Age. *J Headache Pain*. 2005; 6: 135–42.
34. Chu ML, Shinnar S. Headaches in Children Younger Than 7 Years of Age. *Arch Neurol*. 1992; 49 (1):79–82.
35. Hayashi N, Kidokoro H, Miyajima Y, Fukazawa T, Natsume J, Kubota T et al. How do the Clinical Features of Brain Tumours in Childhood Progress Before Diagnosis.

Brain Dev. 2010; 32 (8): 636–41.

36. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The Diagnosis of Brain Tumours in Children: A Guideline to Assist Healthcare Professionals in the Assessment of children Who May Have a Brain Tumor. Arch Dis Child. 2010 ;95 (7):534–9.
37. Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in Patients with Brain Tumors: Epidemiology, Mechanisms, and Management. Lancet Neurology. Elsevier; 2007; 6: 421–30.
38. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and Brain Tumors. In: Handbook of Clinical Neurology. 2016; 267–85.
39. Ertürk Çetin Ö, İşler C, Uzan M, Özkara Ç. Epilepsy-related Brain Tumors. W.B. Saunders Ltd. 2017; 44: 93–7.
40. Pollack IF. Ataxia Resulting From Posterior Fossa Tumors of Childhood and Other Mass Lesions. In: Handbook of Clinical Neurology. 2012; 161–73.
41. Peragallo JH. Effects of Brain Tumors on Vision in Children. International Ophthalmology Clinics. Lippincott Williams and Wilkins; 2018; 58: 83–95.
42. Mole G, Edminson R, Higham A, Hopper C, Hildebrand D. The Management of Childhood Intracranial Tumours and the Role of the Ophthalmologist. Neuro-Ophthalmology. 2019 43 (6):375–81.
43. Hyde RA, Mocan MC, Sheth U, Kaufman LM. Evaluation of the Underlying Causes of Papilledema in Children. Can J Ophthalmol. 2019; 54 (6): 653–8.
44. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood Brain Tumors. Childhood Cancer Survivor Study. 2003; 97 (3): 663–73.
45. Rose SR, Horne VE, Howell J, Lawson SA, Rutter MM, Trotman GE et al. Late Endocrine Effects of Childhood Cancer. Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2016; 12: 319–36.
46. Perkins A. Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment. American

Family Physician. 2016; 93

47. Chandana SR, Movva S, Madan Arora, Singh T. Primary Brain Tumors in Adults. *Am Fam Physician*. 2008; 1423-30.
48. Butowski NA. Epidemiology and Diagnosis of Brain Tumors. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2015; 21 (2): 301–13.
49. A Harras, UK Edwards WB, Ries L.A, A Harras, BK Edwards, WJ Blot, et al. *Cancer: Odds and Risks*. National Cancer Institute. 1996; 9-54.
50. Khatua S, Jalali R. Recent Advances In The Treatment Of Childhood Brain Tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 22 (5): 361–71.
51. Atlas DRH and MP. Central Nervous System Malignancies. in: *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Chapter 23. p. 453-472.
52. Martin AJ, Hall WA, Liu H, Pozza CH, Michel E, Casey SO et al. Brain tumor Resection: Intraoperative Monitoring with High-Field- Strength MR Imaging-Initial Results. *Radiology*. 2000; 215 (1): 221–8.
53. Wellons JC, Tubbs RS, Banks JT, Grabb B, Blount JP, Oakes WJ et al. Long-term Control of Hydrocephalus via Endoscopic Third Ventriculostomy in Children with Tectal Plate Glioms. *Neurosurgery*. 2002; 51 (1): 63–8.
54. Foreman NK, Love S, Gill SS, Coakham HB. Second-look Surgery for Incompletely Resected Fourth Ventricle Ependymomas: Technical Case Report. *Neurosurgery*. 1997; 40 (4): 856–60.
55. Gottardo NG, Gajjar A. Chemotherapy for Malignant Brain Tumors of Childhood. In: *Journal of Child Neurology*. NIH Public Access; 2008. p. 1149–59.
56. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late Neurocognitive Sequelae in Survivors of Brain Tumours in Childhood. *Lancet Oncology*. 2004; 5: 399–408.
57. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J et al. Results of a Randomized Study of Preradiation Chemotherapy Versus Radiotherapy Alone for Nonmetastatic Medulloblastoma: The International Society of Paediatric

Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol*. 2003; 21 (8): 1581–91.

58. Emerich DF, Dean RL, Osborn C, Bartus RT. The Development of the Bradykinin Agonist Labradimil as a Means to Increase the Permeability of the Blood-Brain Barrier: From Concept to Clinical Evaluation *Clinical Pharmacokinetics*. Adis International. 2001; 40: 105–23.
59. Knab B, Connell PP. Radiotherapy for Pediatric Brain Tumors: When and How. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007; 7 (1): 69–77.
60. Bhat S, Yadav SP, Suri V, Patir R, Kurkure P, Kellie S et al. Management of Childhood Brain Tumors: Consensus Report by the Pediatric Hematology Oncology (PHO) Chapter of Indian Academy of Pediatrics (IAP). *Indian J Pediatr*. 2011; 78 (12):1510–9.
61. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced Brain Injury: A review. *Frontiers in Oncology*. 2012; 4.
62. Partap S, Monje M. Pediatric Brain Tumors. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2020; 26 (6): 1553–83.
63. Liu KW, Pajtler KW, Worst BC, Pfister SM, Wechsler-Reya RJ. Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets in Pediatric Brain Tumors. *Science Signaling*. American Association for the Advancement of Science; 2017; 10
64. Braunstein S, Raleigh D, Bindra R, Mueller S, Haas-Kogan D. Pediatric High-Grade Gliom: Current Molecular Landscape and Therapeutic Approaches. 2017; 134: 541–9.
65. Spostol R, Ertel IJ, Jenkin RDT, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: Results of a randomized trial-A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol*. 1989; 7 (2): 165–77.
66. Qaddoumi I, Kocak M, Pai Panandiker AS, Armstrong GT, Wetmore C, Crawford JR et al. Phase II Trial of Erlotinib During and After Radiotherapy in Children with

Newly Diagnosed High-Grade Glioms. *Front Oncol.* 2014; 4.

67. Fangusaro J, Bandopadhyay P. Advances in the Classification and Treatment of Pediatric Brain Tumors. *Curr Opin Pediatr.* 2021; 33 (1): 26–32.
68. Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, et al. Carboplatin and Vincristine Chemotherapy for Children with Newly Diagnosed Progressive Low-Grade Glioms. *Neurosurg Focus.* 2008; 2 (3).
69. Prayson RA. Clinicopathologic Study of 61 Patients with Ependymoma Including MIB-1 Immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol.* 1999; 3 (1): 11–8.
70. Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, Lo KH, Shultz B, Albright AL et al. Intracranial Ependymomas of Childhood: Long-term Outcome and Prognostic Factors. *Neurosurgery.* 1995; 37 (4): 655–67.
71. Garre ML, Cama A. Craniopharyngioma: Modern Concepts in Pathogenesis and Treatment. *Curr Opin Pediatr.* 2007; 19 (4): 471–9.
72. Goldman S, Pollack IF, Jakacki RI, Billups CA, Poussaint TY, Adesina AM et al. Phase II Study of Peginterferon Alpha-2b for Patients with Unresectable or Recurrent Craniopharyngiomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium report. *Neuro Oncol.* 2020; 22 (11):1696–704.
73. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC et al. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5 (1):11.
74. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* 2016; 31 (12): 1341–53.
75. DelCharco JO, Bolek TW, McCollough WM, Maria BL, Kedar A, Braylan RC et al. Medulloblastoma: Time-dose Relationship Based on a 30-year Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 42 (1):147–54.
76. Ramaswamy V, Northcott PA, Taylor MD. FISH and Chips: The Recipe for Improved Prognostication and Outcomes for Children with Medulloblastoma. *Cancer Genetics.* 2011;204: 577–88.
77. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA et al.

Molecular Subgroups of Medulloblastoma: an International Meta-Analysis of Transcriptome, Genetic Aberrations, and Clinical Data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2012; 123 (4): 473–84.

78. Gibson P, Tong Y, Robinson G, Thompson MC, Currle DS, Eden C, vd. Subtypes of Medulloblastoma Have Distinct Developmental Origins. *Nature.* 2010; 468 (7327): 1095–9.
79. Glod J, Rahme GJ, Kaur H, Raabe EH, Hwang EI, Israel MA. Pediatric Brain Tumors: Current Knowledge and Therapeutic Opportunities. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2016; 38: 249–60.
80. Liu KW, Pajtler KW, Worst BC, Pfister SM, Wechsler-Reya RJ. Molecular mechanisms and therapeutic targets in pediatric brain tumors. *Science Signaling.* American Association for the Advancement of Science; 2017; 10.
81. Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: Current Management, Biological Insights, and Future Directions. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* American Association of Neurological Surgeons; 2019; 23: 261–73.
82. Rey-Casserly C, Diver T. Late effects of Pediatric Brain Tumors. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31 (6): 789–96.
83. Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M et al. Subsequent Neoplasms in 5-year Survivors of Childhood Cancer: The childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102 (14): 1083–95.
84. Brinkman TM, Liptak CC, Delaney BL, Chordas CA, Muriel AC, Manley PE. Suicide Ideation in Pediatric and Adult Survivors of Childhood Brain Tumors. *J Neurooncol.* 2013; 113 (3): 425–32.
85. Cheung AT, Li WHC, Ho LLK, Ho KY, Chiu SY, Chan CFG et al. Impact of Brain Tumor and Its Treatment on the Physical and Psychological Well-Being, and Quality of Life Amongst Pediatric Brain Tumor Survivors. *Eur J Oncol Nurs.* 2019; 41: 104–9.
86. Willard VW, Russell KM, Long A, Phipps S. The Impact of Connectedness on

- Social Functioning in Youth with Brain Tumors. *Pediatr Blood Cancer* .2019;66 (5).
87. Ali FS, Hussain MR, Gutiérrez C, Demireva P, Ballester LY, Zhu JJ et al. Cognitive Disability in Adult Patients with Brain Tumors. *Cancer Treatment Reviews*. 2018; 65: 33–40.
88. Haldbo-Classen L, Amidi A, Wu LM, Lukacova S, Oettingen G von, Gottrup H et al. Long-term cognitive Dysfunction after Radiation Therapy for Primary Brain Tumors. *Acta Oncol (Madr)*. 04 Mayıs 2019; 58 (5):745–52.
89. Giovagnoli AR. Investigation of Cognitive Impairments in People with Brain Tumors. *Journal of Neuro-Oncology*. J Neurooncol. 2012; 108: 277–83.
90. Saad S, Wang TJC. Neurocognitive Deficits After Radiation Therapy for Brain Malignancies. *Am J Clin Oncol*. 2015; 38 (6): 634–40.
91. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry Predicts Neurocognitive Function Impairment after Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Benign or Low-Grade Adult Brain Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85 (2):345–54.
92. Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, Macdonald SM, Jones RM, Butler WE et al. Clinical Outcomes and Late Endocrine, Neurocognitive, and Visual Profiles of Proton Radiation for Pediatric Low-Grade Glioms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89 (5):1060–8.
93. Ajithkumar T, Price S, Horan G, Burke A, Jefferies S. Prevention of radiotherapy-Induced Neurocognitive Dysfunction in Survivors of Paediatric Brain Tumours: The Potential Role of Modern Imaging and Radiotherapy Techniques. *The Lancet Oncology*, Lancet Publishing Group. 2017; 18: 91–100.
94. Kemer B ÇM. Rehberlik ve Araştırma Merkezlerinde Sıklıkla Kullanılan Psikolojik Ölçeklerin Geçerliğinin Ölçme Standartlarına Göre İncelenmesi. *Eğitim ve Toplum Araştırmaları Dergisi*. 2020; 7 (1): 323-48.
95. Wechsler D. Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. New York: Psychological Corporation. 1974.

96. Kiriş N, Karakaş S, Psk U, Üniversitesi Týp Fakóltesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Ç, Üniversitesi Týp Fakóltesi Deneysel Psikoloji Uzmanlık Alanı H. Dikkat Eksikliđi Hiperaktivite Bozukluđunun Zeka Testlerinden ve İlgili Diđer Nöropsikolojik Araçlardan Yordanabilirliđi.
97. Anastasia A. Psychological Testing. New York: (6th ed.). Company. MP, editör. 1990.
98. Murphy, K. R., Davidshofer CO. Test and Measurements. New York: John Wiley and Sons. 1994.
99. Palmer J. The Psychological Assesment of Children. New York: John Wiley&Sons Inc. 1983.
100. Assessment UENC for E. Cancer incidence in five continents: Volume VIII. 2009.
101. Crump C, Sundquist J, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist K. Perinatal and Familial Risk Factors For Brain Tumors In Childhood Through Young Adulthood. Cancer Res. 2015; 75 (3): 576.
102. Gilles FH. The Epidemiology of Headache Among Children with Brain Tumor. J Neuro-Oncology. 1991; 10 (1): 31–46.
103. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of Childhood CNS Tumours: A Systematic Review and Meta-Analysis. Lancet Oncol. 2007; 8 (8): 685–95.
104. Fattal-Valevski A, Nissan N, Kramer U, Constantini S. Seizures as the Clinical Presenting Symptom in Children with Brain Tumors.
105. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C et al. CBTRUS statistical report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. Neuro Oncol. 2016;18: 1–75.
106. Starowicz-Filip A, Chrobak AA, Kwiatkowski S, Milczarek O, Rajtar-Zembaty AM. “Cerebellar Lesions After Low-Grade Tumor Resection Can İnduce Memory İmpairment in Children, Similar to That Observed in Patients with Frontal Lesions”. Child Neuropsychology. 2019; 26 (3): 388–408.

107. Starowicz-Filip A, Chrobak AA, Milczarek O, Kwiatkowski S. The Visuospatial Functions in Children After Cerebellar Low-Grade Astrocytoma Surgery: A Contribution to the Pediatric Neuropsychology of the Cerebellum. *J Neuropsychol.* 2017; 11 (2) :201–21.
108. Tonning Olsson I, Perrin S, Lundgren J, Hjorth L, Johanson A. Long-Term Cognitive Sequelae After Pediatric Brain Tumor Related to Medical Risk Factors, Age, and Sex. *Pediatr Neurol.* 2014; 51 (4): 515–21.
109. Bledsoe JC, Breiger D, Breiger M, Shonka S, Ermoian RP, Ojemann JG et al. Differential Trajectories of Neurocognitive Functioning in Females Versus Males Following Treatment For Pediatric Brain Tumors. *Neuro Oncol.* 2019; 21 (10): 1310.
110. Ris MD, Packer R, Goldwein J, Jones-Wallace D, Boyett JM. Intellectual Outcome After Reduced-Dose Radiation Therapy Plus Adjuvant Chemotherapy for Medulloblastoma: A Children’s Cancer Group Study. 2016; 19 (15): 3470–6.
111. Palmer SL, Gajjar A, Reddick WE, Glass JO, Kun LE, Wu S et al. Predicting Intellectual Outcome among Children Treated with 35-40 Gy Craniospinal Irradiation for Medulloblastoma. *Neuropsychology* 2003; 17 (4): 548–55.
112. Tanapat P, Hastings NB, Reeves AJ, Gould E. Estrogen Stimulates a Transient Increase in the Number of New Neurons in the Dentate Gyrus of the Adult Female Rat. *J Neurosci.* 1999; 19 (14): 5792.
113. Baulieu EE, Schumacher M. Progesterone as a Neuroactive Neurosteroid, with Special Reference to the Effect of Progesterone on Myelination. *Steroids.* 2000;65 (10–11):605–12.
114. Peper JS, Hulshoff Pol HE, Crone EA, van Honk J. Sex Steroids and Brain Structure in Pubertal Boys and Girls: A Mini-Review of Neuroimaging Studies. *Neuroscience.* 2011; 191: 28–37.
115. Ris MD, Walsh K, Wallace D, Armstrong FD, Holmes E, Gajjar A et al. Intellectual and Academic Outcome Following Two Chemotherapy Regimens and Radiotherapy for Average-Risk Medulloblastoma: COG A9961. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (8): 1350–7.

116. NS I, LM B, MB B, NS K-L. Chemotherapy-only Treatment Effects on Long-Term Neurocognitive Functioning in Childhood ALL Survivors: A Review and Meta-Analysis. *Blood*. 2015; 126 (3): 346–53.
117. Peterson CC, Johnson CE, Ramirez LY, Huestis S, Pai ALH, Demaree HA et al. A Meta-Analysis Of the neuropsychological sequelae of Chemotherapy-Only Treatment for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51 (1): 99–104.
118. Salkade, Lim TA. Methotrexate-induced Acute Toxic Leukoencephalopathy. *J Cancer Res Ther*. 2012; 8 (2): 292.
119. Moberget T, Andersson S, Lundar T, Due-Tønnessen BJ, Heldal A, Endestad T et al. Long-term supratentorial brain structure and Cognitive Function Fol-Lowing Cerebellar Tumour Resections in Childhood. *Neuropsychologia*. 2015; 69: 218–31.
120. Ailion AS, Roberts SR, Crosson B, King TZ. Neuroimaging of the Component White Matter Connections and Structures Within the Cerebellar-Frontal Pathway in Posterior Fossa Tumor Survivors. *Neuroimage Clin*. 2019; 23: 101894.
121. Bloom HJg, Wallace Enk, Henk Jm. The Treatment And Prognosis Of Medulloblastoma In Children. 2012; 105 (1): 43–62.
122. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, Lustig RH, Xiong X. Late Effects of Conformal Radiation Therapy for Pediatric Patients With Low-Grade Gliom: Prospective Evaluation of Cognitive, Endocrine, and Hearing Deficits. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (22): 3691.
123. Mostow EN, Byrne J, Connelly RR, Mulvihill JJ. Quality of Life in Long-Term Survivors of CNS Tumors of Childhood and Adolescence. 2016; 9 (4): 592–9.
124. Anderson VA, Godber T, Smibert E, Weiskop S, Ekert H. Cognitive and Academic Outcome Following Cranial Irradiation and Chemotherapy in Children: A Longitudinal Study. *Br J Cancer*. 2000; 82 (2): 255.
125. Hoppe-Hirsch, E. Intellectual Outcome in Children with Malignant Tumors of the Posterior Fossa: Influence of the Field of Irradiation and Quality of Surgery. *Childs*

Nerv Syst. 1995; 11 (6): 340–5.

126. Moore BD. Neurocognitive Outcomes in Survivors of Childhood Cancer. *J Pediatr Psychol.* 2005; 30 (1): 51–63.
127. P K. Epidemiology of Childhood Cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010;36 (4):277–85.
128. Dumas, A., Berger, C., Auquier, P., Michel, G., Fresneau, B., Allodji, R. S., Haddy, N., Rubino, C., Vassal, G., Valteau-Couanet, D., Thouvenin-Doulet, S., Casagrande, L., Pacquement, H., El-Fayech, C., Oberlin, O., Guibout, C., Vathaire F. Educational and occupational outcomes of Childhood Cancer Survivors 30 Years After Diagnosis: A French Cohort Study. *Br J Cancer.* 2016; 114 (9): 1060–8.
129. FS A, AS K-B. Neurocognitive Late Effects of Chemotherapy in Children: The Past 10 Years of Research on Brain Structure and Function. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52 (2): 159–64.
130. Rey-Casserly C, Diver T. Late Effects of Pediatric Brain Tumors. *Curr Opin Pediatr.* 2019; 31 (6): 789–96.
131. Nathan PC, Patel SK, Dilley K, Goldsby R, Harvey J, Jacobsen C et al. Guidelines for Identification of Advocacy for and Intervention in Neurocognitive Problems in Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Children’s Oncology Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161 (8): 798–806.