



TC.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

**GLİOBLASTOM OLGULARINDA SÜPERİOR SAGİTTAL
SİNÜS İLE PARASAGİTTAL ANASTOMOTİK VE DRENAJ
VENLERİNDEKİ YAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİN MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜ VERİLERİ KULLANILARAK ÜÇ
BOYUTLU İNCELENMESİ**

DR.FATİH TOMAKİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2021



TC.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

**GLİOBLASTOM OLGULARINDA SÜPERİOR SAGİTTAL
SİNÜS İLE PARASAGİTTAL ANASTOMOTİK VE DRENAJ
VENLERİNDEKİ YAPISAL DEĞİŞİKLİKLERİN
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜ VERİLERİ
KULLANILARAK ÜÇ BOYUTLU İNCELENMESİ**

DR.Fatih TOMAKİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer Lütü İYİGÜN
Prof. Dr. Cengiz ÇOKLUK

SAMSUN-2021

TEŞEKKÜR

Tezin planlanmasından itibaren her aşamasında desteğini sürekli olarak yanında hissettiğim değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Cengiz ÇOKLUK'a uzmanlık hayatım boyunca bana kattığı kıymetli bilgiler için teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim sürecim boyunca birlikte olduğumuz engin bilgilerinden faydalandığım değerli Beyin ve Sinir Cerrahi hocalarım Prof.Dr. Ömer İYİĞÜN'e, Prof.Dr. Alparslan ŞENEL'e, Prof. Dr. Keramettin AYDIN'a, Doç. Dr. Ersoy KOCABIÇAK'a, Doç.Dr. Aykan ULUS'a, Doç.Dr. Abdullah Hilmi MARANGOZ'a ve Doç. Dr. Enis KURUOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aramıza sonradan katılmasına rağmen üzerimizdeki katkıları ve emekleri çok büyük olan abi olarak gördüğümüz Doç. Dr. Şevki Serhat BAYDIN'a gönülden teşekkür ederim.

Aramıza en son katılan hocamız olmasına rağmen kısa sürede eğitimimize büyük katkı yapan, vakalarda bıkmadan usanmadan karşımıza geçip bizi asiste eden, iyi birer cerrah olarak yetişmememizi bizden çok isteyen, vakalarında öğrendiklerimi uzmanlığın her aşamasında uygulayacağım değerli hocamız Doç.Dr. Mustafa ARAS'a sonsuz teşekkür ederim.

İyisiyle kötüsüyle 5 yılı aşkın süre geçirdiğimiz bütün servis hemşiresi ve personellerine, paramediklerimize ve onlar olmasa ameliyahanenin çekilmez olacağı beyin cerrahi ameliyathane ekibine minnetlerimi sunarım.

Beyin ve Sinir Cerrahisini bana ilk olarak Atatürk Üniversitesinde tanıtan ve bu yola girmemde rolü büyük olan Dr. Mehmet Hakan ŞAHİN'e desteği için teşekkür ederim.

Son olarak buraya kadar gelmemde emeği büyük olan aileme ve desteğini en zor günlerinde dahi üzerinde hissettiğim hayat arkadaşım Emete ÖZKAN TOMAKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih TOMAKİN

Mayıs 2021

BEYAN

'Glioblastom olgularında süperior sagittal sinüs ile parasagittal anastomotik ve drenaj venlerindeki yapısal değişikliklerin manyetik rezonans görüntü verileri kullanılarak üç boyutlu incelenmesi' başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Fatih TOMAKİN

ÖZET

İntrakraniyal ve intraaksiyel bir tümör olan glioblastom olgularında süperfisiyal ana venöz damarlar ve parasagittal venöz drenaj venlerinde yapısal değişikliklerin ortaya konulması bu hastalarda tümörden uzak yapılarda yapısal değişikliklerin olabileceğinin gösterilmesi açısından önemlidir. Bu önem radyolojik tanının güçlendirilmesi açısından olduğu kadar tümör dokusunun çevre anatomik yapılarda oluşturduğu değişikliklerin veya çevre yapılarda oluşmuş yapısal değişikliklerin tümör oluşumuna katkısının ortaya konulması ve tedavi algoritmaları açısından da önemlidir. Glioblastomlar en sık görülen primer malign beyin tümörüdür. İnsan beyin venöz sisteminin nöroanatomik yapısının detaylandırılması, nörofizyolojik, nörogenetik, nöropatolojik ve nörogeometrik temellerinin incelenmesi yeterince yapılamamıştır.

Bu projenin incelediği temel konu ve temel amacı klinikte en sık karşılaştığımız problemlerden olan glioblastom olgularında beyin vasküler yapılarının en belirginlerinden birisi olan ana venöz damarlar ve parasagittal venöz drenaj venlerindeki yapısal değişikliklerin türleri, simetri, asimetri gibi değişikliklerin neler olduğunun ortaya konulmasını amaçlamıştır. Ana venöz damarlar ve parasagittal venöz drenaj venlerindeki muhtemel değişikliklerin incelenmesinde ek radyolojik inceleme yapılamamış olup var olan MR görüntülemelerin T1 gadolinium verilerek elde olunmuş görüntülerin volume rendering tekniği kullanılarak üç boyutlandırılmasında elde edilen görüntülerde ana venöz damarların ve parasagittal venöz drenaj venlerinin incelenmesini kapsamıştır.

ANAHTAR KELİMELELER, Glioblastom, venöz damarlar, volume rendering, MRI

ABSTRACT

It is important to reveal structural changes in the superficial main venous vessels and parasagittal venous drainage veins in glioblastoma, an intracranial and intraaxial tumor, in terms of demonstrating that there may be structural changes in structures distant from the tumor in these patients. This is important in terms of strengthening the radiological diagnosis as well as revealing the contribution of the changes in the surrounding anatomical structures of the tumor tissue or the structural changes in the surrounding structures to the formation of the tumor and in terms of treatment algorithms. Glioblastomas are the most common primary malignant brain tumor. Elaborating the neuroanatomical structure of the human brain venous system and examining its neurophysiological, neurogenetic, neuropathological and neurogeometric foundations have not been done sufficiently.

The main subject and main purpose of this project is to reveal the types of structural changes, symmetry and asymmetry in the main venous vessels and parasagittal venous drainage veins, which are one of the most prominent brain vascular structures, in glioblastoma cases, which is one of the most common problems we encounter in the clinic. Additional radiological examination could not be performed to examine the possible changes in the main veins and parasagittal venous drainage veins, and it included the examination of the main venous veins and parasagittal venous drainage veins in the images obtained in three dimensioning of the images obtained by giving T1 gadolinium in the existing MRI images using the volume rendering technique.

KEY WORDS, Glioblastoma, venous anatomy, volume rendering, MRI

İÇİNDEKİLER

1. GENEL BİLGİLER.....	16
1.1. Glioblastom (GBM).....	16
1.1.1. Tanım	16
1.1.2. Epidemiyoloji.....	17
1.1.3. Primer ve Sekonder Glioblastom	17
1.1.4. Risk Faktörleri.....	18
1.1.5. Glioblastom Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Yolaklar	19
1.1.6. Lokalizasyon	20
1.1.7. Semptom ve Bulgular	20
1.1.8. Histopatoloji.....	21
1.1.9. Genetik Bozukluklar	22
1.1.10. Makroskopik	23
1.1.11. Yayılım ve Metastaz	23
1.1.12. Glioblastom IDH-wild tip Alt Tipleri	24
1.1.12.1. Dev Hücreli Glioblastom	24
1.1.12.2. Gliosarkom	24
1.1.12.3. Eiteloid Glioblastom.....	24
1.1.13. Görüntüleme Yöntemleri	25
1.1.14. Tedavi.....	26
1.1.14.1. Cerrahi Tedavi	28
1.1.14.2. Radyoterapi.....	28
1.1.14.3. Kemoterapi	29
1.2. Serebral Venöz Anatomi	31
1.2.1. Superfisiyal (kortikal) Serebral Venler	31
1.2.1.1. Süperior Kortikal Venler.....	31
1.2.1.2. Middle Kortikal Venler	32
1.2.1.3. İinferior Kortikal Venler	32
1.2.2. Derin Serebral Venler.....	32
1.2.3. Posterior fossa venleri	33
1.2.3.1. Süperior (Galenik) Grup	33
1.2.3.2. Anterior (Petrozal) Grup	33
1.2.3.3. Posterior (tentoryal) Grup	33
1.2.4. Dural Venöz Sinüsler	34

1.2.4.1. Superior Sagittal Sinüs	34
1.2.4.2. İnfirior Sagittal Sinüs	34
1.2.4.3. Straight Sinüs	35
1.2.4.4. Transvers Sinüs	35
1.2.4.5. Torkula (Confluens Sinuum).....	35
1.2.4.6. Sigmoid Sinüs	36
1.2.4.7. Kavernoöz Sinüsler	36
1.2.4.8. Süperior Petrosal Sinüsler	36
1.2.4.9. Oksipital Sinüs	36
2. MATERYAL VE METOD	37
2.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer	37
2.2. Etik Kurul Onayı.....	37
2.3. Hasta Popülasyonu.....	37
2.4. İnceleme Yöntemleri	37
2.5. 'Volume Rendering' Tekniğinin Kullanılması.....	37
2.6. 'Volume Rendering' Tekniğinde 3 Boyutlu Görüntülerin Oluşturulması	38
2.7. 'Volume Rendering' Tekniğinde Ölçümlerin Yapılması	39
2.7.1. Trolard Veni Ölçümleri	39
2.7.2. Labbe Veni Ölçümleri	40
2.7.3. Süperior Sagittal Sinüs Ölçümleri.....	40
2.7.4. Transvers Sinüs Ölçümleri	41
2.8. Yapılan Ölçümlerin İşlenmesi	41
2.9. İstatiksel Analiz.....	41
2.10. 'Volume Rendering' Tekniğinde Ölçümlerin Yapılmasındaki Zorluklar ve Özellikler	42
3. BULGULAR	43
3.1. Hasta Popülasyonu.....	43
3.2. Tümör Lokalizasyonu ile Trolard Veni Arasındaki İlişki	43
3.3. Tümör Lokalizasyonu ve Trolard Ven Açılırları Arasındaki İlişki	43
3.4. Tümör Lokalizasyonu ile Labbe Veni Arasındaki İlişki	44
3.5. Tümör Lokalizasyonu ile Transvers Sinüs Çapları Arasındaki İlişki.....	44
3.6. Tümörün Yerleşim Yeri ve Büyüklüğüne Göre Süperior Sagittal Sinüse Boşalan Asıcı Ven Sayısı Arasındaki İlişki	45
Tümörün yerleşim yerine ve büyüklüğüne göre süperior sagittal sinüse boşalan asıcı ven sayıları Tablo 12'de gösterilmiştir.	45

3.7. Tümör Lokalizasyonlarına göre Yakın Komşuluk Gösterdiği Süperior Sagittal Sinüs Arasındaki İlişki.....	49
3.8. Tümör Lokalizasyonlarına göre Yakın Komşuluk Gösterdiği Transvers Sinüs Arasındaki İlişki	50
3.9. Hastanın Yaşı ve Yapılan Ölçümler Arasındaki İlişki	50
3.10. Cinsiyet ile Yapılan Ölçümler Arasındaki İlişki.....	52
4. TARTIŞMA.....	54
4.1. Hasta Popülasyonu.....	54
4.2. Tümörün Yerleşim Yeri ve Trolard (Süperior anastomotik ven) Veni Arasındaki İlişki	54
4.3. Tümörün Yerleşim Yeri ve Labbe Veni (İnferior anastomotik ven) Arasındaki İlişki ...	55
4.4. Transvers Sinüs Çapları ve Tümör Yerleşim Yeri Arasındaki İlişki	55
4.5. Tümörün Yerleşim Yerine göre Asıcı Ven Sayısı Arasındaki İlişki	56
4.6. Tümörün Yakın Komşuluk Gösterdiği Süperior Sagittal Sinüs Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	57
4.7. Tümör Lokalizasyonu ve Transvers Sinüs Çap İlişkisi	58
4.8. Tümör Lokalizasyonu ve Trolard Ven Çapı İlişkisi	58
4.9. Hastanın Yaşı ile Yapılan Ölçümler Arasındaki İlişki	59
4.10. Cinsiyet ile Yapılan Ölçümler Arasındaki İlişki.....	60
5. SONUÇ.....	61
6. KAYNAKLAR	62

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AKT	:Protein-serin/treonin kinaz
NOS	:Not otherwise specified (tanımlanmamış)
GBM	:Glioblastom
EGF	:Epidermal büyüme faktörü
EGFR	:Epidermal büyüme faktörü reseptörü
WHO	:World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
IDH	:İzositrat dehidrojenaz
TERT	:Telomeraz revers transkriptaz
TP53	:Tümör proteini 53
ATRX	:ATP'ye bağlı transkripsiyonel regülatör X
PTEN	:Fosfataz ve Tensin homologu
MGMT	:Metil guanin metil transferaz
BMI	:Body mass index (Vücut kitle indeksi)
EBV	:Epstein-Barr virüsü
HCMV	:Human Cytomegalovirus (İnsan Sitomegalovirüsü)
RTK	:Reseptör tirozin kinaz
PDGF	:Platelet derived growth factor (Platelet kökenli büyüme faktörü)
VEGF	:Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)
PI3K	:Fosfatidilinositol-3-kinaz
AKT	:Protein kinaz B

mTOR	:Mammalian target of rapamycin
Rb	:Retinoblastoma
CDK4	:Cyclin dependent kinase 4 (Siklin bağımlı kinaz 4)
DMBT1	:Deleted in Malignant Brain Tumors-1 protein
ARF	:ADP-ribosylation factor 1
YKL-40	:Kitinaz 3 benzeri protein
BRAF	:B-raf adlı proteini kodlayan gen
H3K27	:K27M histon
NF1	:Nörofibromatozis 1
FGF	:Fibroblast growth factor (Fibroblast büyüme faktörü)
BT	:Bilgisayarlı tomografi
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
TMZ	:Temozolomid
TERT	:Telomeraz revers transkriptaz
5-ALA	:5-aminolevulinik asit
Gy	:Gray
BCNU	:Karmustin
CCNU	:Lomustin
DNA	:Deoksiribonükleik asit
DICOM	:Digital Imaging and Communications in Medicine

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. T1 kontrastlı MR görüntülemelerde glioblastom görünümü.

Şekil 2. A. Glioblastom hastalarının histopatolojisinde izlenen nekroz, mikrovasküler proliferasyon ve vasküler tromboz görüntüsü. B. Glioblastom IDH-wildtype nükleer pleomorfizm histolojik görüntüsü.

Şekil 3. A. Sağ frontal bölgede, singulat girus da dahil olmak üzere gri cevheri kaplayan ve korpus kallozuma yayılan ve beyaz cevherin yaygın infiltrasyonunu gösteren kesit. Beyaz ok ile ana tümör kitlesinin fark edilebilir sınırının ötesinde yayılmayı gösteren başka bir küçük tümör nodülü gösterilmiştir. B. Sağ frontal bölgedeki tümörün parankimi diffüz olarak infiltre ederek sağ lateral ventrikülün basısına ve orta hat yapılarının kaymasına neden oluşu gösterilmiştir. C. Beyaz cevherde yüzeysel olarak yerleşmiş, kanama alanları olan ve gri maddeye yayılmış tümörü gösteren, rezeke edilmiş bir glioblastoma tümörünün koronal kesiti gösterilmiştir.

Şekil 4. A. T1 gadolinium kontrast sonrasında halkasal tarzda kontrastlanma artışı görülmekte. B. Aksiyel T2 kesitlerde çevresel vazojenik ödem ve sağ lateral ventriküle bası etkisi görülmekte. Aynı hastaların görüntüleri C ve D şekillerinde devam etmektedir.

Şekil 5. C. T1 gadolinium kontrast öncesi beyaz alanlar hemorajiyi göstermekte. D. Koronal flair kesitlerde tümörün kitle etkisi ve vazojenik ödemle uyumlu sinyal artışı görünmekte.

Şekil 6. A. Trolard ve Labbe veninin süperior sylvian vene drene olduğu gösterilmiştir. B. Kadavra görünütüsünün çizim şeklinde ifade edilmiş görseli

Şekil 7. A. İnternal serebral ven, bazal ven B. Talamostriat ven

Şekil 8. Süperior sagittal sinüs'ün kadavra üzerindeki görüntüsü ve sinüse katılan drenaj venlerinin açılı şematik olarak gösterilmiştir.

Şekil 9. Confluens sinuum ve transvers sinüs kadavra üzerindeki görüntüsü

Şekil 10. A. T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti. Sol lateral ventrikül komşuluğunda kistik nekrotik özellikte çevresel kontrastlanan periferik ödemli bulunan lezyon görülmekte B. Aynı hastanın OsiriX MD programı ile 3 boyutlandırılmış görseli.

Şekil 11. 3 boyutlu görüntülerde cilt ve kemik kaldırıldıktan sonra venöz yapının ortaya konulması.

Şekil 12. A. Görselde süperior sagittal sinüse paralel çekilen ilk doğru ile trolard veninin sinüse drene olan birleşim noktasında trolard venine paralel olarak devam ettirilen doğru arasındaki meydana gelen açı gösterilmiştir. B. Trolard veninin süperior sagittal sinüsten yaklaşık 1.5 cm uzakta gerçekleştirilen çap ölçümü görseli.

Şekil 13. Labbe veninin transvers sinüse drene olduğu noktadan itibaren distale doğru olan yaklaşık 1 cm uzaklıktaki çap ölçümü gösterilmiştir.

Şekil 14. Oksipital sinüs arka 1/3'lük kısmının ölçümü gösterilmiştir. Aynı zamanda sinüs komşuluğunda sol oksipitalde kitle görünmekte.

Şekil 15. Torkula'dan yaklaşık 2 cm laterale doğru olan uzaklıkta yapılan transvers sinüs ölçümü gösterilmiştir.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. 2016 Dünya Sağlık Örgütü santral sinir sistemi tümörleri sınıflamasının glioblastom açısından karşılaştırılması

Tablo 2. Primer ve sekonder glioblastom

Tablo 3. Gliomalara eşlik eden genomik varyasyonlar ve histopatolojik özellikler

Tablo 4. Glioblastomlarda lokalizasyon

Tablo 5. Glioblastom hastalarındaki semptom ve bulgular

Tablo 6. MR ve BT görüntüleme ile gliomların derecelendirilmesi

Tablo 7. Glioblastom sağkalımı ile ilişkili prognostik faktörler

Tablo 8. Beyin tümörleri tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların dozaj bilgisi ve yan etkileri

Tablo 9. Trolard ven çap ortalaması ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki

Tablo 10. Tümör lokalizasyonu ile Labbe veni arasındaki ilişki

Tablo 11. Transvers sinüs çapları ve tümör yerleşim yeri arasındaki ilişki

Tablo 12. Tümörün yerleşim yerine ve büyüklüğüne göre süperior sagittal sinüse boşalan asıcı ven sayısı arasındaki ilişki

Tablo 13. Tümörün yerleşiminin süperior sagittal sinüs çapının üzerine olan etkisi

Tablo 14. Tümör yerleşimi ile transvers sinüs çapı arasındaki ilişki

Tablo 15. Hastanın yaşı ile yapılan ölçümler arasındaki ilişki

Tablo 16. Cinsiyet ile yapılan ölçümler arasındaki ilişki

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Glioblastom (GBM)

1.1.1. Tanım

Glioblastom, her yaşta ortaya çıkabilen ve nöroglial kök veya progenitör hücreleri etkileyen genetik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülen intrinsik bir beyin tümörüdür [1]. Astrositik, oligodendroglial ve ependimal kökenli gliomalar, tüm beyin tümörlerinin %70'inden fazlasını oluşturur. En sık ve en malign histolojik tip glioblastomdur [2].

İnsidans yaşla birlikte düzenli olarak artar. Tanı anındaki ortalama yaş 65 aralığındadır ve erkekler kadınlardan yaklaşık 1,7 kat daha sık etkilenir. Genç yaş ve iyi performans durumu, terapiden bağımsız pozitif prognostik faktörlerdir [3].

2016'da santral sinir sistemi tümörleri WHO sınıflandırmasının güncellenmesiyle birlikte 3 ana sub tipe ayrılmıştır [4]: GBM, IDH wild tip; GBM, IDH mutant; GBM, NOS.

Tablo 1. 2016 Dünya Sağlık Örgütü santral sinir sistemi tümörleri sınıflamasının glioblastom açısından karşılaştırılması [5].

	2016	2007	Majör değişiklikler
Diffüz astrositik tümörler	Glioblastom, IDH wild tip <i>Dev hücreli glioblastom</i> <i>Gliosarkom</i> <i>Epiteloid glioblastom</i> Glioblastom, IDH mutant Glioblastom, NOS	Glioblastom <i>Dev hücreli glioblastom</i> Gliosarkom Gliomatozis serebri	Glioblastomlar genetik olarak sınıflandırılmış Epiteloid glioblastom tabloya eklenmiş Gliomatozis serebri tablodan çıkarılmış

Glioblastomlar daha çok primer olarak ortaya çıkmakla birlikte nadiren WHO evrelemesine göre grade 2 diffüz astrositom veya grade 3 anaplastik astrositomların farklılaşması ile meydana gelebilir [6-8]. IDH 1 mutasyonlarının keşfedilmesinden önce primer ve sekonder glioblastomların aynı öncü hücre popülasyonundan geliştiği, ancak farklı klinik ve biyolojik davranış gösterdiği varsayılmıştır. Günümüzde ise benzer histolojik özelliklerine rağmen primer ve sekonder glioblastomların farklı kökenli hücrelerden geliştiğine dair kanıtlar vardır [9].

Glioblastoma tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Mevcut standart tedavi, maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon ve ardından radyoterapi tedavisini içermektedir. Çok sayıda çalışma agresif cerrahi rezeksiyonun önemini göstermesine rağmen bu tümörlerin yüksek derecede invazyon özelliği ve beynin işlevsel bölgelerinde bulunması nedeniyle tam rezeksiyonu zordur [10].

1.1.2. Epidemiyoloji

GBM, küresel insidansı 100.000 kişide 10'dan az olan nadir bir tümör olmasına rağmen, teşhisten sonraki kısa süreli sağkalım oranı ile kötü prognozlu seyri, hastalığı önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir [11].

Glioblastomlar çocukluk çağı dahil her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, en yüksek görülme sıklığı 55-60 yaş arasındadır. İlerleyen yaşla birlikte sağkalım belirgin bir şekilde azalmaktadır [12]. Erkeklerde GBM görülme oranı kadınlara göre daha yüksektir [11].

Tümör, beyaz ırkta Afrikalılar ve Afrikalı-amerikalılara göre iki kat daha yaygındır. Asyalı ve yerli Amerikalılarda daha düşük bir insidansa sahip olmakla birlikte erkekler kadınlardan biraz daha fazla etkilenmektedir [13, 14].

1.1.3. Primer ve Sekonder Glioblastom

Primer glioblastomlar yaşlı hastalarda daha sık görülür ve glioblastomların çoğunluğunu oluşturur [15] Sekonder glioblastom ise WHO evre 2 ve 3 astrositomların malign dejenerasyonundan kaynaklanır. Hastalar daha gençtir ve klinik seyir daha yavaştır.

Bu glioblastom alt tipleri, hastaları farklı yaşlarda ve farklı genetik yollarla etkiler. Yapılan çalışmada primer glioblastom hastalarının sekonder glioblastomlu hastalardan daha kısa sağ kalıma sahip olduğunu ortaya koymuştur [16].

Tablo 2. Primer ve sekonder glioblastom [15, 17]

Özellik	Primer glioblastom	Sekonder Glioblastom
Moleküler özellik	IDH-wildtip (%95)	IDH-mutant (%60-90)
Sıklık	%90	%10
Ortalama yaş	62	44
Nekroz	Aşırı	Kısıtlı

TERT promoter mutasyonu	%72	%26
TP53 mutasyonları	%27	%81
ATRX mutasyonları	Çok sık	%71
EGFR amplifikasyonu	%35	Çok sık
PTEN mutasyonları	%24	Çok sık
MGMT gen metilasyonu	%36	%75

1.1.4. Risk Faktörleri

Glioblastom için onaylanmış birkaç risk faktörü vardır. Radyasyon maruziyeti en güçlü risk faktörüdür ve aynı zamanda bilinen tek değiştirilebilir risk faktörüdür [17]. Postmenopozal kadınlarda ortaya çıkma insidansının daha yüksek olduğu belirtilmiştir [18, 19]. Boy ve BMI'in yüksek değerleri glioblastom riskini artırır.

İnsan sitomegalovirüsü (HCMV) ve Ebbstein Barr (EBV) gibi virüsler, ayrıca glioma gelişimi için etyolojik ajanlar arasında olduğuna inanılmaktadır [20]. Her iki virüs de glioma örneklerinde saptanmıştır ancak bunun nedensel mi yoksa epifenomenal bir ilişki mi olduğu net bilinmemektedir [13].

Vakaların %5'inde aile öyküsü bildirilir ve Li-Fraumeni sendromu, Nörofibromatozis I ve II, Turcot sendromu, Ollier hastalığı ve Mafucci sendromu gibi nadir sendromlar yüksek riskle ilişkilendirilir [12].

Pestisitler, polisiklik aromatik bileşikler ve çözücüler gibi bazı kimyasal maddeler potansiyel olarak tehlikeli kabul edilir. Elektromanyetik alanlar ve bazı metallerin glioma gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir [21].

Cep telefonu kullanımının glioblastom gelişme riskini arttırmadığına inanılmaktadır ancak uzun süreli kullanım oranları henüz belirlenmemiştir [22].

Glioblastom kauçuk ve petrokimya endüstrisinde çalışan kişilerde daha yüksek insidanda görülmesine bağlı olarak bir meslek hastalığı olarak da kabul edilebilir [19, 23]. Ayrıca alkol kullanımı glioblastom gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [24].

1.1.5. Glioblastom Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Yolaklar

Geniş çapta yapılan gen profili çalışmaları sonucunda glioblastomların inanılmaz derece geniş bir genomik değişikliğin çevresinde geliştiği gösterilmiştir [25]. Moleküler çalışmalar glioblastom gelişiminde en az 3 farklı yolak olduğunu ortaya koymuştur.

RTK'lar, epitelyal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) için reseptör görevi gören transmembran proteinlerdir. Ayrıca sitokinler, hormonlar ve diğer sinyal yolları için reseptör görevi görebilirler. Reseptör tirozin kinaz (RTK) genlerinin amplifikasyonu ve mutasyonu sonucunda büyüme faktörü sinyalinin bozukluğunun meydana gelmesi ilk yolu oluşturur.

İkinci yol hücre sağkalımını düzenlemede önemli role sahip olan Fosfatidilinositol-3-OH kinaz (PI3K)/AKT/mTOR sinyal yolunun aktivasyonu ile meydana gelir.

Üçüncü yol olarak ise tümör baskılayıcı genler olan p53 ve retinoblastoma (Rb)'nin inaktivasyonu rol oynamaktadır [26].

Tablo 3. Gliomalara eşlik eden genomik varyasyonlar ve histopatolojik özellikler [27]

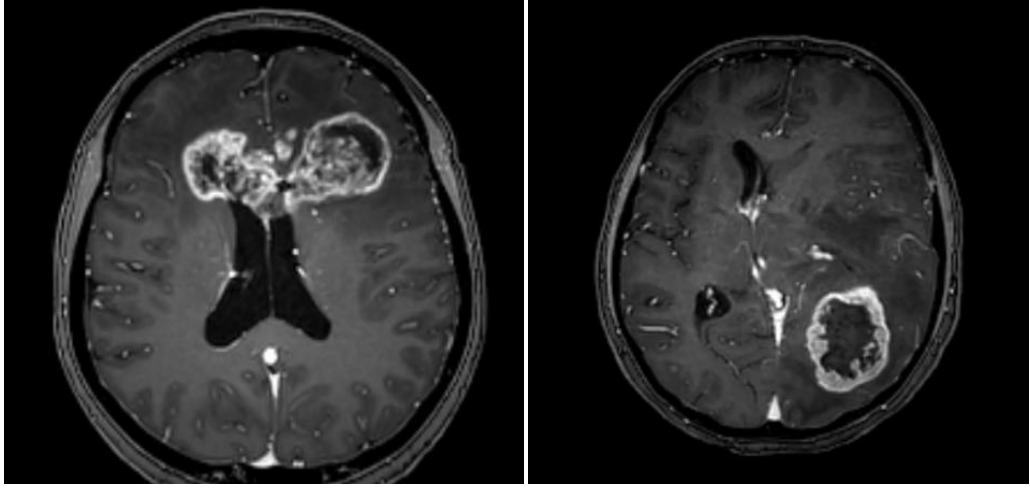
	<i>Düşük Evreli Astrositom</i>	<i>Anaplastik Astrositom</i>	<i>Glioblastom</i>
İnvazyon	Orta	Orta	Yüksek
Anjiogenez	Yok	Az ya da yok	Yüksek
Nekroz	Yok	Yok	Yüksek
Proliferasyon	Az ya da yok	Orta	Yüksek
Eşlik eden genomik varyasyonlar	P53 mutasyonları Yüksek PDGF/R ekspresyonu	RB mutasyonları CDK4 amplifikasyonu INK4a/ARF kaybı PTEN kaybı DMBT1/mxi kaybı 19q kaybı 11p kaybı	EGFR amplifikasyonu EGFR mutasyonları INK4a/ARF kaybı PTEN kaybı RB mutasyonları

1.1.6. Lokalizasyon

Glioblastomlar büyük çoğunlukla beyinde meydana gelse de beyin sapı, serebellum ve omurilikte de görülebilir. Beyinde frontal lobda %23.6, temporal lobda %17.4, parietal lobda %10.6 ve oksipital lobda %2.8 oranında görülür [28].

Tablo 4. Glioblastomlarda lokalizasyon

Lokalizasyon	%
Frontal	23
Temporal	17
Parietal	10
Oksipital	2.5



Şekil 1. T1 kontrastlı MR görüntülemelerde glioblastom görünümü.

Tümör hem çevresindeki kortekse hem de korpus kallosumdan karşı hemisfere komşuluk yoluyla invazyon gösterebilir [29]. Erişkinde daha az sıklıkla görülen derin yerleşim, pediatrik çağda da az olmakla birlikte, yetişkinlere göre daha sık görülmektedir [30, 31].

1.1.7. Semptom ve Bulgular

En sık görülen major semptom baş ağrısıdır ve hastaların yaklaşık %50'sinde bulunur [32, 33]. Mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, yorgunluk gibi kafa içi basıncın artmasının belirtileri ortaya çıkar. Hastaların %20'sinde epilepsi ve yaklaşık olarak %5'inde afazi görülür [34].

Tümörün bulunduğu lokalizasyona bağlı olarak semptom gelişebilir. Frontal lob yerleşimli tümörlerde bilişsel işlev bozukluğu ve kişilik değişikliği görülebilir. İşitme ve görme bozukluğu olması durumunda ise oksipital ve temporal lob akla gelmelidir. Tümörün büyük olması durumunda yürüyüşte dengesizlik ve inkontinans meydana gelebilir [11].

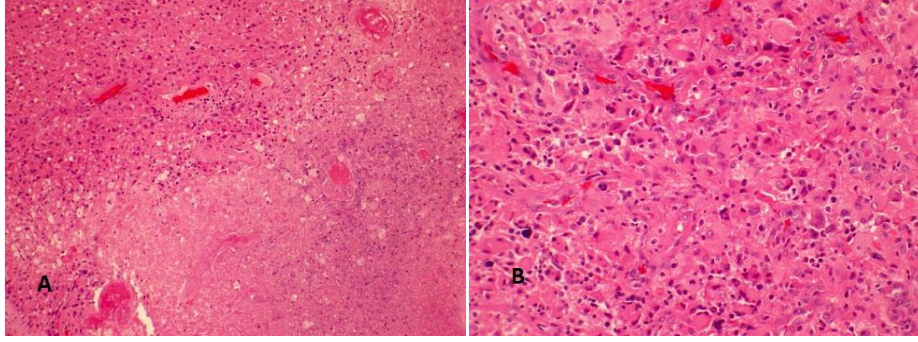
Tablo 5. Glioblastom Hastalarındaki Semptom ve Bulgular

Başvuru Semptomları	Nörolojik Muayene Bulguları
Baş ağrısı	Parezi
Ekstremitelerde güçsüzlük	Bilinç düzeyi bozuklukları
Bilinç düzeyi değişiklikleri	Derin tendon reflekslerinde artış
Bulantı ve kusma	Patolojik refleksler
Konuşma bozukluğu	Fundus anomalileri
Epileptik nöbet	Disfazi, afazi
Ataksi	Hipoestezi
Vertigo	Sinir paralizileri
Duyu değişiklikleri	Görme kaybı
Üriner inkontinans	Anizokori
Görme bozuklukları	Dizartri

1.1.8. Histopatoloji

Morfolojik olarak glioblastom, polimorfizm, anaplazi ve belirgin anizokaryoz ile karakterize küçük hücrelerden oluşur. Glioblastom hücreleri, asidofilik sitoplazma ve belirsiz hücresel sınıra sahip iğ şeklindedir. Bazı hücreler intranükleer inklüzyonlar içerir [35].

Glioblastom vaskülarizasyonu çok yüksektir [36]. Yeni gelişmiş damarlar morfolojik olarak böbreğe benzer glomerüller ve endotel hücreleri, fenotipik olarak normal endotel hücrelerden farklıdır. Normalde beyin endotel hücrelerinde bulunmayan çoklu Weibel-Palade cisimleri, yeni oluşan damarların hücrelerinde bulunabilir. Bu damarların yüzeyi perisit tabakası ile kaplıdır [37].



Şekil 2. A. Glioblastom hastalarının histopatolojisinde izlenen nekroz, mikrovasküler proliferasyon ve vasküler tromboz görüntüsü. B. Glioblastom IDH-wildtype nükleer pleomorfizm histolojik görüntüsü.

Nekrotik odaklar glioblastom'un en karakteristik özelliklerinden biridir. Histolojik olarak, lokalizasyonuna ve boyutuna bağlı olarak tipik olarak iki tür nekrozla karşılaşılır. İlki, tüm primer glioblastomlarda yetersiz kan beslenmesinden kaynaklanan, tümörün merkez bölgesinde geniş nekrozdur. Diğer tip, hem primer hem de sekonder glioblastomlarda gözlenen radyal olarak dizilmiş glial hücrelerin oluşturduğu psödopalizan alanlarla çevrili küçük, düzensiz şekilli nekrotik odakları içerir [38]. Psödopalizan alanlar aynı zamanda çoklu apoptotik hücrelerin varlığını da gösterir [39]. Bu tümörlerin artan malignitesine atıfı derecesinde artış, nükleer hiperkromatozis, artmış mitotik indeks, nekrotik alanların varlığı ve atipik kan damarları eşlik eder [19].

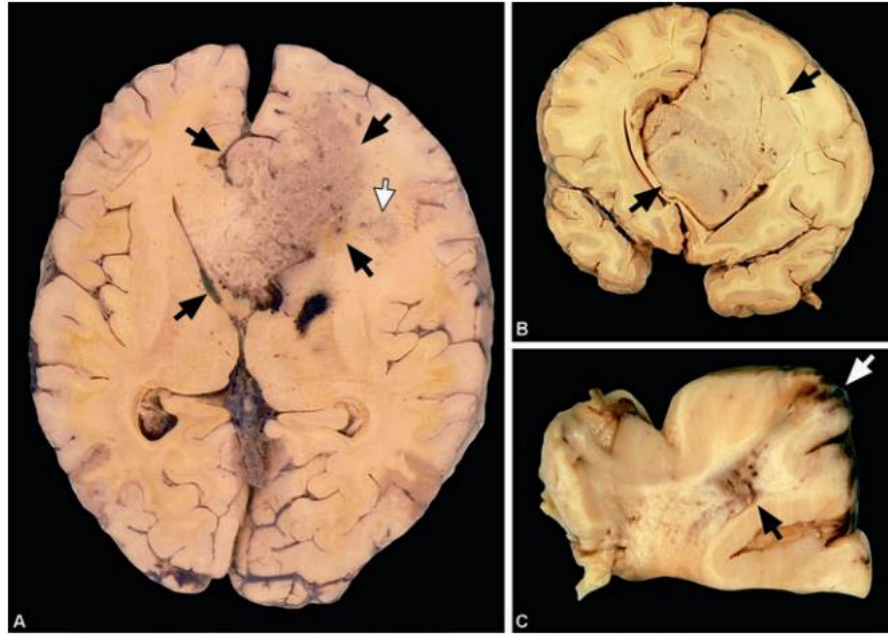
1.1.9. Genetik Bozukluklar

Glioblastom klinik ve sitogenetik olarak 2 farklı hastalık olarak tanımlanır: Primer (de novo) ve sekonder glioblastom. Sekonder glioblastom daha çok gençleri etkiler ve düşük dereceli bir gliomanın yavaş ilerlemesinden evrimleşir ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) ve TP53 genlerinde aberrasyonlara sahiptir. Buna karşılık, primer glioblastom daha çok yaşlıları etkileyen daha kötü seyirli olarak ilerleyen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır ve tipik olarak epidermal büyüme faktörü reseptöründe (EGFR) mutasyonlar barındırır [40]. 10.kromozom üzerindeki heterozigotluk kaybı vakaların %60-80'inde meydana gelen ve primer glioblastom'da en sık görülen genetik değişikliktir [41].

Glioblastomlarda yapılan gen ekspresyonu çalışması sonucu yüksek YKL-40 seviyelerine saptanmıştır. Yüksek YKL-40 gen ekspresyon seviyeleri ile daha kötü sağkalım arasında bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir [42].

1.1.10. Makroskopi

Glioblastomlar genelde tanı anında oldukça büyük boyutlara ulaşır. Tümör genellikle tek taraflı yerleşim göstermekle birlikte korpus kallosumda bulunan lezyonlar karşı hemisfere de yayılmış olarak bulunabilirler [43]. Makroskopik olarak bakıldığında çevre beyin dokusunda zor ayırt edilirler. Tümörün merkezinde yerleşen nekroz alanı tümörün %80'ini kapsayacak boyutta olabilir. Tümör içerisinde yeni gelişen ve eskiden gelişmiş olan kanama odakları görülebilir [29].



Şekil 3. A. Sağ frontal bölgede, singulat girus da dahil olmak üzere gri cevheri kaplayan ve korpus kallosumda yayılan ve beyaz cevherin yaygın infiltrasyonunu gösteren kesit. Beyaz ok ile ana tümör kitlesinin fark edilebilir sınırının ötesinde yayılmayı gösteren başka bir küçük tümör nodülü gösterilmiştir. B. Sağ frontal bölgedeki tümörün parankimi diffüz olarak infiltre ederek sağ lateral ventrikülün basısına ve orta hat yapılarının kaymasına neden oluşu gösterilmiştir. C. Beyaz cevherde yüzeysel olarak yerleşmiş, kanama alanları olan ve gri maddeye yayılmış tümörü gösteren, rezeke edilmiş bir glioblastoma tümörünün koronal kesiti gösterilmiştir [44].

1.1.11. Yayılım ve Metastaz

Glioblastomlar infiltratif özellik gösteren tümörlerdir ve bunu akson lifleri yardımıyla yaparlar. Korpus kallosum üzerinde her iki hemisferde radyolojik olarak simetrik bir görüntü meydana gelebilir; buna kelebek GBM adı verilir [45].

Glioblastom hastalarında radyolojik olarak görünen tümör dokusu dışında akson yollarıyla yayılım sonucu olarak beynin diğer bölgerine de yayılım mevcuttur. Bu yayılımlar korpus kallozum, serebral pedinküller, internal kapsül, uncinat fasikulus ve intertalamik adezyon yardımı ile olur. Bu nedenle glioblastom lokal bir hastalık olarak değil beynin tamamını kapsayan global bir hastalık olarak düşünülmelidir [46].

Glioblastom olgularının %0.1'inde ektranöral metastaz literatürde belirtilmiş olup, medulla spinalis yayılımı ise %1.2 oranındadır. Hastalar ameliyattan sonra ne kadar uzun süre hayatta kalırsa, spinal metastazlar dahil ek tümörler geliştirme insidansı o kadar yüksek olur [47].

1.1.12. Glioblastom IDH-wild tip Alt Tipleri

1.1.12.1. Dev Hücreli Glioblastom

Dev hücreli glioblastom, bol eozinofilik sitoplazmalı çok çekirdekli dev hücrelerin baskınlığı ile karakterize nadir bir neoplazmdir. Canavar hücreli beyin tümörü olarak da bilinen bu histoloji, ilk olarak 20.yy'ın başlarında Schmincke tarafından tanımlanmış ve ilk olarak "dev hücreli glioma", kullanımı Meyer tarafından yapılmıştır [48]. TP53 ve PTEN mutasyonları karakteristiktir.

1.1.12.2. Gliosarkom

Gliosarkomlar, hem malign glial hem de sarkomatöz komponentlerden oluşan merkezi sinir sisteminin primer tümörüdür. Gliosarkom ilk olarak 1895'te Strobe tarafından rapor edilmiştir. Gliosarkom insidansı hastaların %1 ile %8'i arasındadır. Genel olarak Gliosarkomun epidemiyolojisi ve doğal süreci Glioblastom ile benzerlik göstermektedir [49].

1.1.12.3. Epiteloid Glioblastom

Glioblastom'un karakteristik özelliklerine ek olarak yakın aralıklı epiteloid hücreler ve rabdoid hücreler bulunan tiptir. Genç yetişkin ve çocukları etkiler. BRAF V600E mutasyonu sık olarak görülür [50].

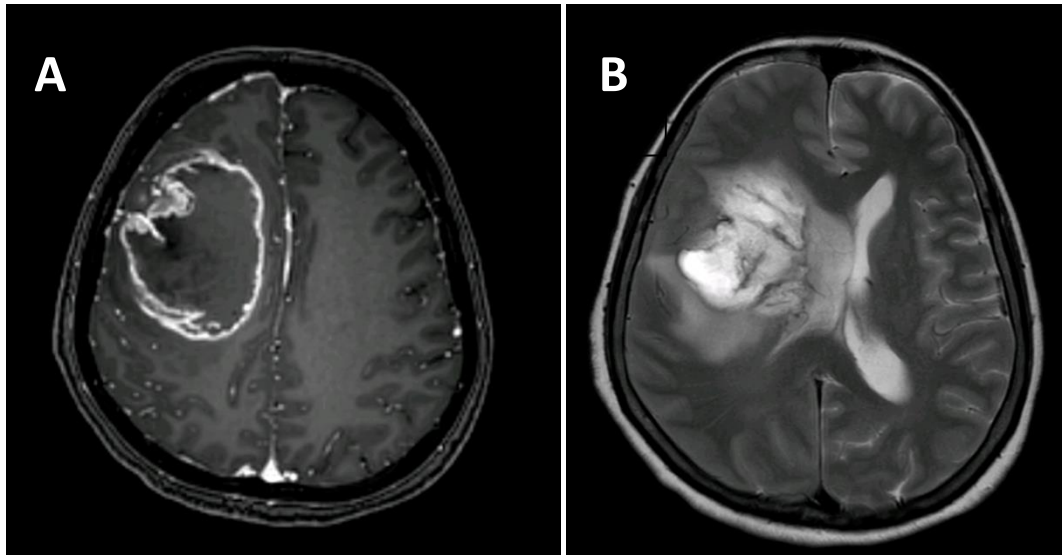
1.1.13. Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile net olarak gliomun derecelendirilmesi yapılamayabilir. Ancak bazı bulgular fikir verebilmektedir [51].

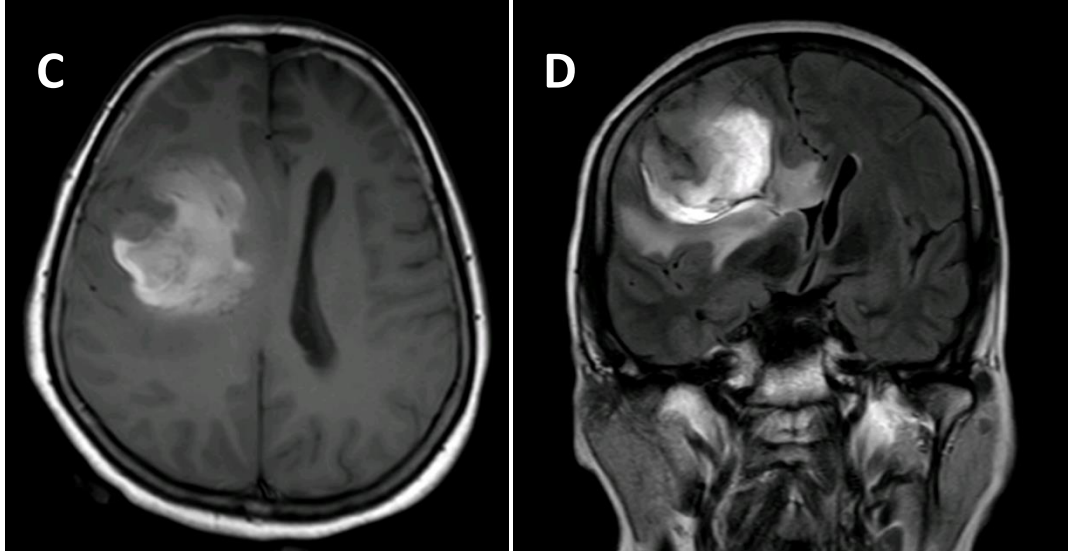
Glioblastomda BT'deki düşük dansiteli alan nekrozu kontrastlanan çevresel alan ise sellülariteyi temsil eder. Tümör hücrelerinin kontrastlanan alanın 15 mm kadar uzağına invazyon gösterdiği düşünülmektedir [52].

Tablo 6. MR ve BT görüntüleme ile gliomların derecelendirilmesi [53, 54]

WHO evre	Tipik radyolojik bulgular	Lokasyon
Diffüz astrositom (II)	BT: düşük dansite MRG: T2WI'da anormal sinyal artışı	Temporal, posterior, frontal ve anterior parietal lob
Anaplastik astrositom (III)	Kompleks kontrastlanma	
Glioblastom, IDH-wild tip (IV)	Halkasal kontrastlanma ile birlikte santral nekroz	Temporal, parietal, frontal, oksipital
Glioblastom, IDH- mutant (IV)	Solid kontrastlanma	Frontal lob hakimiyeti



Şekil 4. A. T1 gadolinium kontrast sonrasında halkasal tarzda kontrastlanma artışı görülmekte. B. Aksiyel T2 kesitlerde çevresel vazojenik ödem ve sağ lateral ventriküle bası etkisi görülmekte. Aynı hastaların görüntüleri C ve D şekillerinde devam etmektedir.



Şekil 5. C. T1 gadolinium kontrast öncesi beyaz alanlar hemorajiyi göstermekte. D. Koronal flair kesitlerde tümörün kitle etkisi ve veazojenik ödemle uyumlu sinyal artışı görünmekte.

1.1.14. Tedavi

Glioblastom tedavisinde son yıllarda bir dizi farklı tedaviler araştırılmakta ancak bu çalışmalar sınırlı başarı göstermiş olup tedavi hala onkolojik açıdan çok zordur. Cerrahi yaklaşımlardaki, radyoterapideki ve adjuvan kemoterapideki gelişmeler hastaların sağkalımında ve yaşam kalitesinde artışa yol açmış ancak prognoz hala iç karartıcıdır [55].

Glioblastom hastaları için mevcut bakım standardı, yalnızca terapötik yönetimi değil, etkileyici bir destekli bakım, serebral ödem, nöbetler, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, osteoporoz, venöz tromboembolizm, bilişsel bozukluk ve duygudurum bozukluklarının yönetilmesini içeren, hastalığın çeşitli belirti ve semptomlarının yönetilmesini gerektirir [56].

Deksametazon, düşük mineralokortikoid aktivitesi nedeniyle bu hastalarda genellikle tercih edilen kortikosteroiddir [33]. Spesifik terapötik yönetim, radyasyon ve eşlik eden adjuvan temozolomid (TMZ) tedavisi ile birlikte tümörün cerrahi rezeksiyonunu içerir [55].

Tablo 7. Glioblastom sağkalımı ile ilişkili prognostik faktörler [57]

Prognostik faktör	Yorum
Yaş, cinsiyet, KPS	Ameliyat öncesi performansı iyi olan genç kadın hastaların sağkalımı daha iyidir. Hepsi bağımsız olarak sağkalımı arttıran faktörlerdir.
Rezeksiyon kapsamı	Büyüyen kitlede %70-80'in üzerinde ve özellikle %90'ın üzerinde (veya 5cm ³ 'ten az rezidüel tümör) rezeksiyonlar sağ kalımı önemli ölçüde arttırır.
Grade	Anaplastik glioma (WHO evre III), glioblastoma'ya (WHO evre IV) kıyasla daha uzun sağkalıma sahiptir. <i>Klasik:</i> Astrositlerin gen ekspresyon paternlerinde geliştirilmiştir, çoğunlukla EGFR aşırı ekspresyonu ve 10. Kromozom kaybı <i>Mezenkimal:</i> Astrositlerin gen ekspresyonu, mezenkimal belirteçler ve NF1 ve PTEN genlerindeki mutasyonlar açısından geliştirilmiştir. Agresif kemoradyoterapi, klasik veya mezenkimal alt tiplerde mortaliteyi önemli ölçüde azaltır.
Glioblastom genom atlası	<i>Pronöral:</i> Oligodendrositlerde görülen desenlerle geliştirilmiştir. Değişiklikler: p53, PDGFR ve IDH1. Tanı anında en genç yaş. Diğer alt tiplere kıyasla daha iyi prognoz ve sağkalım. <i>Nöral:</i> Normal nöronlarda görülen gen ifadesiyle geliştirilmiştir.
Biyolojik markerlardaki mutasyonlar	MGMT promoter hipermetilasyonu hayatta kalmayı önemli ölçüde arttırır. IDH1 ve IDH2 (grade II ve III gliomlarda en yaygın mutasyon; daha iyi prognoz), p53, TERT (GBM'de en yaygın mutasyon; kötü prognoz), EGFR (EGFR aşırı ekspresyonu ya kötü prognoz lehinedir ya da nötrdür.
Ameliyat öncesi MR parametreleri	Eloquent bölge yerleşimi ve tümör hacminin büyüklüğü mortaliteyi önemli ölçüde arttırır.

1.1.14.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi, glioblastomanın yönetiminde önemli bir tanısal araçtır ve terapötik rol oynar. Histolojik ve moleküler tanı için doku, tümörle ilişkili kitle etkisinin ve bununla ilişkili semptomların anında giderilmesi ve potansiyel sitoredüksiyon sunar [58]. Bununla birlikte hastalığın infiltratif seyri nedeniyle, makroskopik olarak tam rezeksiyon bile küratif değildir. Yapılan çalışmalar cerrahi rezeksiyon miktarının daha kapsamlı olmasını desteklemektedir [59, 60].

Rezektabl tümörler sıklıkla, semptomatik hale gelmeden önce uzun bir süre boyunca beynin sessiz bölgelerinde bulunur. Ek olarak frontopolar tümörler gibi rezektabl tümörlerin, daha iyi bir prognoz ile ilişkili olan IDH1 mutasyonunu barındırma olasılığı daha yüksektir [61]. Buna karşılık, orta hat/diensefalik veya beyin sapı tümörleri gibi rezeke edilemeyen tümörler genel olarak daha agresif bir seyir gösterir ve H3K27 mutasyonlarını barındırır [62].

Rezeksiyon kapsamını güvenli bir şekilde maksimuma çıkarmak için bir takım teknolojik yenilikler ortaya konmuştur. Bunlar rezeksiyonu üst düzeye çıkarırken aynı zamanda cerrahın da intraoperatif olarak güvenliğini ve doğruluğunu optimize ediyorlar. Bu teknolojiler 3 başlık altında toplanabilir: [63]

- İntraoperatif navigasyon teknolojisi
- Elektrofizyolojik izleme ve fonksiyonel beyin haritalama
- Floresan belirteçler (5-ALA)

5-aminolevulinic-acid (5-ALA) rehberliğinde rezeksiyon tümör dokusunun görselleştirilmesi en üst düzeye çıkarmak için keşfedilmiş bir teknolojidir. Tümör dokusu genellikle çevresel beyin ödemi ile benzer bir dokuya ve renge sahiptir. 5-aminolevulinik asidin mavi ışık altında kullanılması, cerrahın rezidüel tümörü gerçek zamanlı olarak görmesini sağlar [63, 64].

1.1.14.2. Radyoterapi

Cerrahi sonrası rezidu kalan tümör hücrelerini öldürmek için kullanılır. High grade gliomaları olan hastaların yaşam beklentilerini iyileştirdiği gösterilmiştir [65]. Brakiterapi ve stereotaktik radyocerrahi, nükseden GBM'ye karşı etkili tedaviler

olarak bulunmuştur, ancak yeni teşhis edilen GBM'nin tedavisinde belirsiz rolleri vardır [66]. Gross total rezeksiyon geçirmiş hasta grupları, stereotaktik radyoterapi aldıktan sonra sağkalım avantajı elde edebilir [66].

Üç boyutlu, bilgisayarlı planlama ve çok ışınlı modülasyonu kullanan modern konformal radyoterapi, MRG ile belirgin hastalığı ve marjı, 60 Gy'lik bir kümülatif soğurulan bir dozla tedavi eder. Günlük 1.8 ile 2.0 Gy fraksiyon dozlarında verilen toplam tedavi yaklaşık 6 hafta sürer ve genellikle ameliyattan 3-4 hafta sonra başlar [67].

Yaşlı veya performans durumu önemli ölçüde azalmış hastalar için, kısaltılmış hipofraksiyone radyoterapi kürü, daha kısa bir tedavi süresine izin verir. Radyoterapinin tolere edilebilirliğini arttırmak için yaygın olarak araştırılan hipofraksiyone radyasyon kullanılmıştır. Yakın tarihli ileriye dönük veriler, kısaltılmış tedavilerin yaşlı hastalar için, eşzamanlı kemoterapi ile güvenli ve etkili bir şekilde birleştirilebileceğini göstermiştir [68, 69].

1.1.14.3. Kemoterapi

Hastalığın sağkalımını artırabilmek için bazı kemoterapötik ajanlar glioblastom hastalarında test edilmiştir [70]. Bunların dışında temozolamid, karmustin, lomustin gibi ajanlar bazı avantajlar göstermiştir ve klinik olarak kullanılmıştır [70]. BCNU ve CCNU ciddi bir şekilde sitotoksiktir ve bu ilaçlarla tedavi, faydalarını daha da sınırlayan erken direnç gelişimi ile sonuçlanır ve ayrıca birçok yan etki gelişir [71].

Temozolamid, glioblastom hastaları için tek standart kemoterapidir [72]. Adjuvan veya radyoterapi ile birlikte TMZ'nin oral uygulaması, en azından TMZ tedavisinin yüksek fiyatını karşılayabilen ülkelerde GBM hastaları için standart bakım haline gelmektedir [70, 73]. Düşük temozolamid yanıtı ise tümör hücrelerinde yüksek seviyelerde MGMT aktivitesi ile ilişkilidir. MGMT, tümör hücrelerini alkilleyici kemoterapötik ajanlara karşı koruyan kritik bir DNA onarım proteindir [66].

Karboplatin, oksaliptatin, etoposid ve irinotekan temozolamide yanıt vermeyen hastalarda kullanılan ikinci sıra ilaçlardır.

Tablo 8. Beyin tümörleri tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların dozaj bilgisi ve yan etkileri [11]

Ajan	Dozaj	Yan Etki	Beyin tümörü tipi
Carmustine (BCNU)	200 mg/m ² her 6-8 haftada bir	Mide bulantısı, miyelosüpresyon, pulmoner fibrosis	Malign glioma Malign glioma, oligodendroglioma, yetişkin düşük dereceli infiltratif supratentorial astrocitom, glioblastom, primitif nöroektodermal tümör, yetişkin medulloblastom
Lomustine (CCNU)	60 mg/m ² 1-3 hafta	Mide bulantısı, miyelosüpresyon, pulmoner fibrozis	Malign glioma, yetişkin düşük dereceli infiltratif supratentoryal astrocitom, glioblastom, primer beyin lenfoması
Temozolamid	Radyoterapi ile birlikte 75 mg/m ² günlük Adjuvan olarak 150-200 mg/m ² (5- 28 gün)	Mide bulantısı, baş ağrısı, halsizlik, konstipasyon, myelosüpresyon	Oligodendroglioma, glioblastom, primer beyin lenfoması, primitif nöroektodermal tümör, yetişkin medulloblastom
Vinkristin	1.4 mg/m ² 8-29 gün	Periferik nöropati, konstipasyon	Malign gliom, primitif nöroektodermal tümör, yetişkin düşük dereceli infiltratif supratentoryal astrocitom, medulloblastom
Sisplatin	Her 3-4 haftada bir 60-100 mg/m ²	Mide bulantısı, renal yetmezlik, periferik nöropati, myelosüpresyon	Anaplastik gliomlar, glioblastom Malign gliom, primitif nöroektodermal tümör, yetişkin düşük dereceli infiltratif supratentoryal astrocitom, medulloblastom
Bevacizumab	2 haftada bir 10 mg/kg	Diş eti kanaması, vücut ağrısı, yanma, karıncalanma, uyuşma, göğüs ağrısı, titreme	Malign gliom, primitif nöroektodermal tümör, yetişkin düşük dereceli infiltratif supratentoryal astrocitom,
Etoposid	Günlük 50 mg	Öksürük, yutma güçlüğü, hızlı kalp atışı, baş ağrısı, asabiyet, uyuşukluk	Malign gliom, primitif nöroektodermal tümör, yetişkin düşük dereceli infiltratif supratentoryal astrocitom,

Prokarbazin	1-56 gün 110 mg/m ²	Konfüzyon, konvülsiyon, yorgunluk, halüsinasyon, bronşial sekresyon	medulloblastom Malign glioma, yetişkin düşük dereceli infiltratif supratentoryal astrositom, glioblastom, primer beyin lenfoması
-------------	--------------------------------	---	---

GBM için diğer kemoterapötik yaklaşımlar, anti-VEGF monoklonal antikorları (Bevacizumab), anti-FGF antikorları, EGFR'yi hedefleyen monoklonal antikorlar (Erlotinib ve Gefitinib) ve tirozin kinaz inhibitörleri gibi anti-anjiogenik ajanları içerir [70].

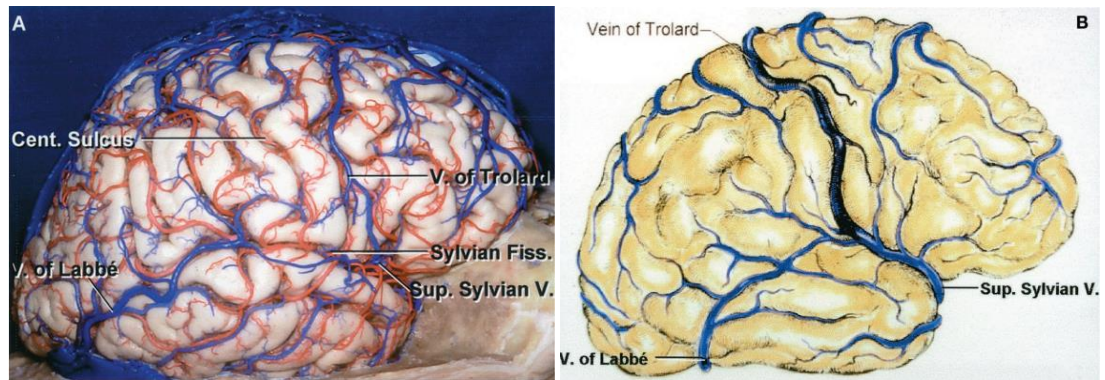
1.2. Serebral Venöz Anatomi

1.2.1. Superfisiyal (kortikal) Serebral Venler

Yüzeysel supratentoryal kortikal damarlar beynin yüzeyinde bulunur ve drenajlarına göre 3 gruba ayrılır [74].

1.2.1.1. Süperior Kortikal Venler

Bu venler Süperior Sagittal sinüse drene olduklarından dolayı süperior sagittal grup olarak da bilinirler. Bu grubun en belirgin veni "Trolard" olarak adlandırılan süperior anastomotik vendir. Trolard veni, superfisiyal orta serebral veni Süperior Sagittal Sinüse bağlar. Aynı zamanda konveksitenin üst kısmında yaklaşık 8-12 adet isimlendirilmemiş daha küçük venler bulunmaktadır. [74, 75].



Şekil 6. A. Trolard ve Labbe veninin süperior sylvian vene drene olduğu gösterilmiştir. B. Kadavra görünütüsünün çizim şeklinde ifade edilmiş görseli

1.2.1.2. Middle Kortikal Venler

Bu venler sfenoparyetal sinüs yoluyla Kavernöz sinüse boşaldıkları için sfenoidal grup olarak da bilinirler. Bu gruptaki baskın damar, Sylvian fissürdeki (lateral serebral fissür) konumundan dolayı Sylvian ven olarak da bilinen süperfisiyal middle serebral vendir. Middle kortikal venler, frontal lobu alt kısmından, süperior temporal girus ve parietal operkülden kollar alır. Sylvian venin diğer bir anastomotik veni olan Labbe veni, posterior ve inferior lobdan ve komşu parietal lobdan dallar alır ve esas olarak Transvers Sinüse ve nadiren sigmoid sinüse drene olurlar [74].

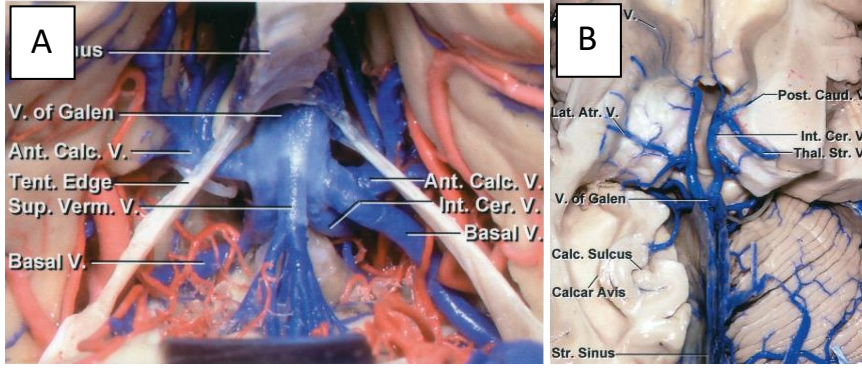
1.2.1.3. İnfierior Kortikal Venler

Bu grubun ana veni inferior frontal loblardan ve insula, bazal ganglionlar ve parahipokampal girus gibi temporal loblardan kolları alan derin orta serebral vendir. Derin venöz sistemin parçası olarak kabul edilen Rosenthal Bazal Veni, Derin orta serebral venin anastomoz damarıdır [74].

1.2.2. Derin Serebral Venler

Bazal ganglionlar, korpus kallozum, talamus ve limbik sistemin arka kısmı da dahil olmak üzere serebral hemisferlerin derin yapıları, iki ana bileşeni olan derin venöz sistem tarafından boşaltılır: İnternal serebral ven ve Rosenthal'in bazal veni. Subkortikal bölgeden çok sayıda daha küçük medüller damar çıkar, doğrudan beyaz cevheri geçer ve subependimal damarlara akar. Septal damarlar ve talamostriat damarlar, subependimal damarların en belirgin yapılarıdır. Septal damarlar frontal boynuzda lokalizedir ve posterior olarak septum pellucidum doğru seyreder.

Talamostriat venler anatomik olarak kaudat nükleus ve talamusun medialinde yer alır. Bu iki damar, İnternal serebral venlerden oluşan Foramen monronun yakınında bir araya gelir; bu kesişme noktasına "venöz açığı denir" denir. İnternal serebral venler daha sonra üçüncü ventrikülün çatısı ile forniks arasında seyreder. Lateral ventrikülün tabanı boyunca uzanan koroid venler de internal serebral venlere drene olur. Rosenthal'in bazal veni, anterior serebral ven, middle derin serebral ven ve straight venin kesişmesinden kaynaklanır.



Şekil 7. A. İnternal serebral ven, bazal ven B. Talamostriat ven

Great serebral ven (yani Galen veni, VofG) iki internal serebral ven ve rosenthalin bazal veninin kesişiminden kaynaklanır. VofG, kuadrigeminal sistern içinde korpus kallozumun spleniumunun altından geçen 2 cm uzunluğunda, U şeklinde bir orta hat damarıdır [74].

1.2.3. Posterior fossa venleri

Beyin sapı ve posterior fossa venleri drenaj sistemlerine göre üç alt gruba ayrılır.

1.2.3.1. Süperior (Galenik) Grup

Bu grup presantral serebellar (PCV), süperior vermian (SVV) ve anterior pontomezensefalik damarları (APMV) içerir. PCV, vermisin lingual ve santral lobülü arasında seyrederek. Süperior vermian ven, vermisin tepesinden kaynaklanır ve PCV'ye akar. APMV, serebral pedinkülleri ve ponsun ön yüzeyini kaplayan bir çok küçük damar içerir. Bu gruptaki tüm damarlar VofG'ye akar.

1.2.3.2. Anterior (Petrozal) Grup

Serebellopontin köşe cerrahisi sırasında önemli olan bu grubun baskın damar yapısı petrozal ven (PV)'dir. Beyin sapı ve serebellumdan gelen dallar, DSA veya Bilgisayarlı Tomografi venografisinde (BTV) "petrozal yıldız" olarak gözlemlenir. PV, lateral mezensefalik ven ve sfenoparyetal sinüs ile bir anastomoz oluşturur.

1.2.3.3. Posterior (tentoryal) Grup

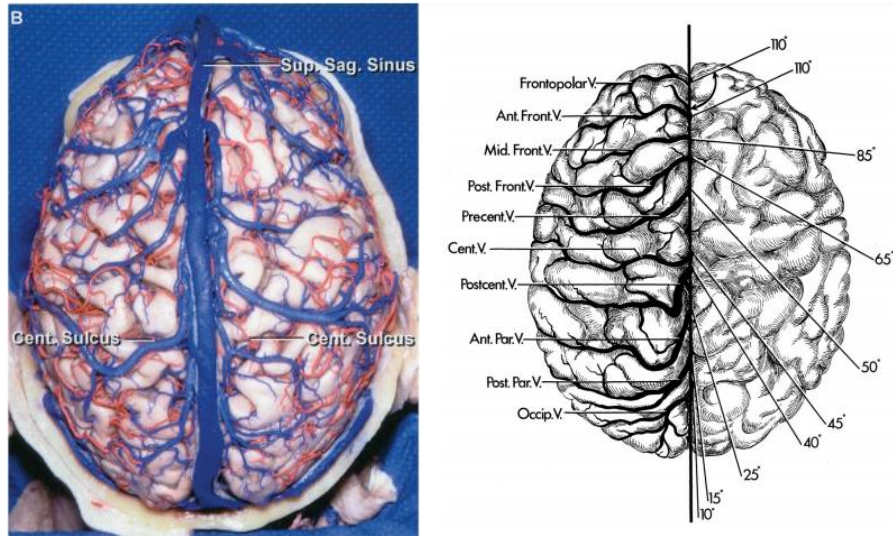
İnferior vermian damarlar vermisin altında uzanır ve serebellumun alt kısmından kolları alır.

1.2.4. Dural Venöz Sinüsler

Dural sinüsler, yüzeysel, derin ve posterior fossadan serebral kan toplayan ve jüğüler bulb seviyesinde internal jüğüler vene drene olan, endotel ile döşeli, trabeküle edilmiş büyük kanallardır. Dura materin yüzeysel (periosteal) ve derin (meningeal) katmanları arasında yer alan bu sinüsler ayrıca subaraknoid boşluktan çıkan araknoid granülasyonlar (yani Pacchion granülasyonları) yoluyla beyin omurilik sıvısını (BOS) salgılar. Bu araknoid granülasyonlar (villus) genellikle süperior sagittal ve transvers sinüslerin çevresinde bulunur [74].

1.2.4.1. Superior Sagittal Sinüs

En uzun dural sinüs olan Süperior Sagittal Sinüs (SSS), kranial kubbenin hemen altındaki interhemisferik boşlukta crista galli'ye bağlı olan falks serebrinin üst kenarı boyunca uzanır. SSS, foramen caecum'daki frontal lobun ön kısmından kaynaklanır ve torküler herofiliye drene olur. SSS, kortikal damarlar ve araknoid granülasyonlardan kaynaklanan dallar nedeniyle arkaya doğru genişler.



Şekil 8. Süperior sagittal sinüs'ün kadavra üzerindeki görüntüsü ve sinüse katılan drenaj venlerinin açıları şematik olarak gösterilmiştir.

1.2.4.2. Inferior Sagittal Sinüs

İnferior Sagittal Sinüs (ISS), falks serebrinin ön üçte birinin alt kenarından kaynaklanır ve interhemisferik boşluklar içinde yer alır. Bu nispeten küçük sinüs,

anterior perikallosal damarları toplar. ISS, SSS gibi eğrisel bir şekile sahiptir. ISS, her ikisi de straight sinüse akan Galen veni ile birleşir.

1.2.4.3. Straight Sinüs

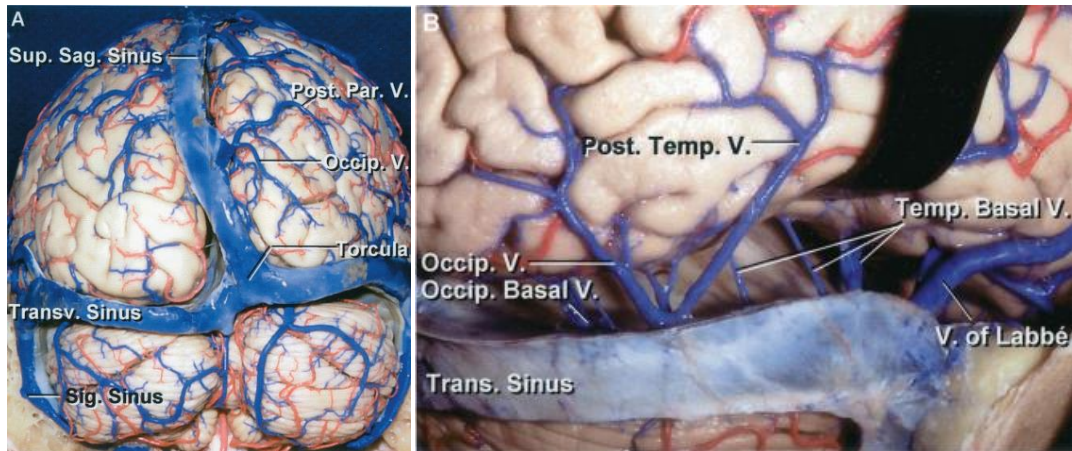
Straight Sinüs (SS), great serebral ven ve ISS'nin birleşimi yoluyla falkotentoriyal bileşkedenden kaynaklanır. SS, falx cerebri, tentoryum cerebelli ve bitişik beyin parankiminden damarları alır. SS, SSS ile birlikte torküler herofiliye drene olur. Bir varyasyon olarak, SS transvers sinüse de drene olabilir; bu varyasyon sol tarafta daha sık meydana gelme eğilimindedir.

1.2.4.4. Transvers Sinüs

Transvers sinüsler (TS) torküler herofilden köken alır ve sigmoid sinüslere boşalır. TS, tentoryum serebellinin arka kenarında bulunur. SSS gibi, TS'de araknoid granülasyonlar yoluyla BOS'u emer. TS çoğunlukla asimetriktir; sağ TS daha büyük olam eğilimindedir. Hipoplastik TS'nin radyolojik görünümü veya TS'nin yokluğu, TS trombozundan ayırt edilmelidir.

1.2.4.5. Torkula (Confluens Sinuum)

Sinüslerin birleşmesi (confluens sinuum) olarak da bilinen torkula, mevcut olduğunda SSS, ISS, TS ve oksipital sinüsün kavşak noktasının temsil eder. Torkulanın anatomik lokalizasyonu değişkendir. Torkula, radyolojik görünümde asimetrik bir kese olarak görünür.



Şekil 9. Confluens sinuum ve transvers sinüs kadavra üzerindeki görüntüsü

1.2.4.6. Sigmoid Sinüs

Sigmoid sinüsler, tentoryum serebelli'nin lateral kenarından jügüler bulb'a uzanan S şeklindeki eğrilerinden dolayı bu şekilde adlandırılır. TS'de asimetriye göre asimetri görülebilir.

1.2.4.7. Kavernöz Sinüsler

Bu karmaşık büyük sinüsler, trabekülasyonlar dahil yaklaşık 2 cm uzunluğunda ve 1 cm genişliğindedir. Önemli damarları ve kranial sınırları içerir. Anatomik olarak sella tursika'ya lateral olarak yerleştirilmiş olan her iki CS, sella tursika'nın ön ve arka kenarında interkavernöz venöz pleksus ve ayrıca klival venöz pleksus ile bağlanır. Sfenoparyetal sinüsler, küçük sfenoid kanatta yer alan ve CS ile yüzeysel orta serebral ven (Sylvian ven) arasında bağlantı kuran ve ayrıca temporal direğin damarlarını da alan anastomotik venlerdir. Cs ayrıca üst ve alt petrozal sinüsler yoluyla kafa tabanından dallar alır.

1.2.4.8. Süperior Petrosal Sinüsler

Superior petrosal sinüsler (SPS), temporal kemiğin petröz kısmı ile tentorium serebellinin anterolateral kenarı arasında yer alır. SPS, CS'yi sigmoid sinüslere ve daha az sıklıkla TS'ye bağlar. İnférieur petrozal sinüsler (IPS) petrooksipital fissür üzerinde uzanır ve CS'yi klival venöz pleksus yoluyla juguler bulb içine boşaltır.

1.2.4.9. Oksipital Sinüs

En küçük dural venöz sinüs olan oksipital sinüs, oksipital kemiğin iç yüzeyi boyunca uzanır. Oksipital sinüs, falks serebellinin arka kenarına bağlıdır ve foramen magnumun kenarlarından kollar alır. Torküler herofiliye drene olan sigmoid sinüsler ve posterior internal vertebral pleksus ile anastomoz yapabilir. Oksipital sinüs, posterior fossa cerrahisi sırasında önemli bir vasküler yapıdır. Nadir durumlarda çift veya eğik oksipital sinüsler veya oksipital sinüsün yokluğu gibi oksipital sinüste varyasyonlar gözlenir.

2. MATERYAL VE METOD

2.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahi Servisi Anabilim Dalında ameliyat yapılan patoloji sonucu glioblastom olarak raporlanmış hastalardan oluşmaktadır.

2.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma OMÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 22.06.2021 tarihli onayın ardından bitirme tezi olarak planlanıp tamamlandı. OMÜKAEK No:2021/287.

2.3. Hasta Popülasyonu

Yaşları 18-87 arasında olan intrakranial kitle nedeniyle ameliyat edilen ve histopatolojik inceleme sonucu glioblastom olarak raporlanan olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar Ocak 2017 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında kliniğimize başvuru yapan hastalardan oluşmaktadır.

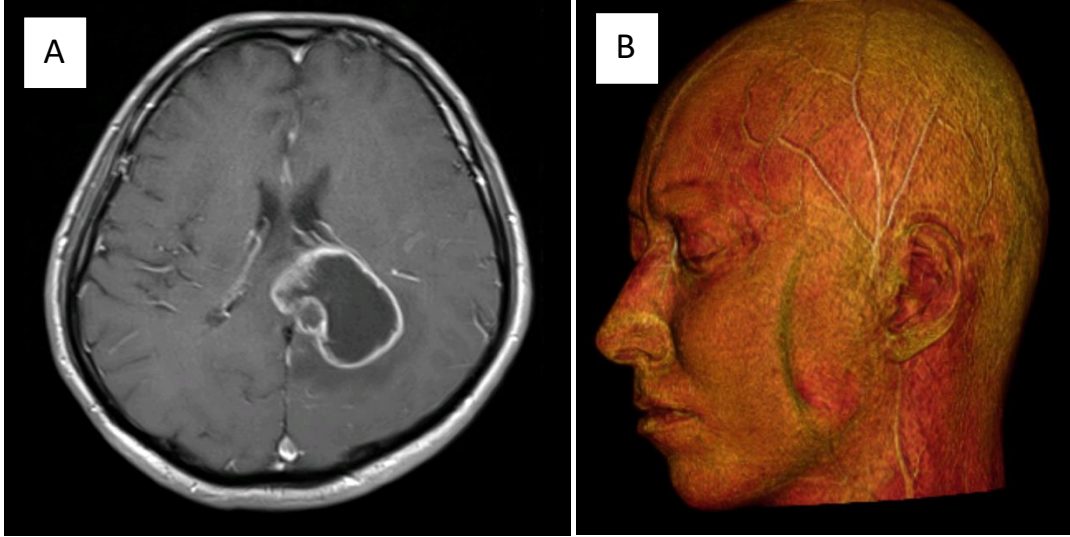
2.4. İnceleme Yöntemleri

Olgular genel klinik özelliklerinin yanında radyolojik olarak venöz yapılarının ortaya konulduğu 'volume rendering' tekniği kullanılarak oluşturulan 3 boyutlu vasküler yapı incelemeleriyle değerlendirilmiştir. Hastaların MR görüntüleri sadece retrospektif olarak değerlendirilirken ek olarak radyolojik görüntüleme yapılmamıştır. Bu nedenle değerlendirmeye MR görüntülemeleri sistemimizde olmayan ya da ince kesit kontrastlı T1 görüntüleri bulunmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

2.5. 'Volume Rendering' Tekniğinin Kullanılması

İntrakraniyal tümör nedeniyle opere edilen yaş ve histopatoloji sonucu kriterlerini karşılayan 33 hastanın superior sagittal sinüs ve parasagittal drenaj venlerinin (Anastomotik venler dahil) değerlendirilmesi için yüksek çözünürlüklü ve ince kesit MRG yapılan hastalar tercih edilmiştir.

Hastaların çok kesitli T1 ağırlıklı spin-eko görüntüleri DICOM formatında OsiriX yazılım programında açılarak 3 boyutlu hale getirilmiştir. Oluşturulan 3 boyutlu görüntülerde süperior sagittal sinüs ve parasagittal drenaj venlerinin genel şekli, bazı anatomik noktalardan uzaklığı, venin iç çapı ve varyasyonların türü açısından değerlendirilmiştir.

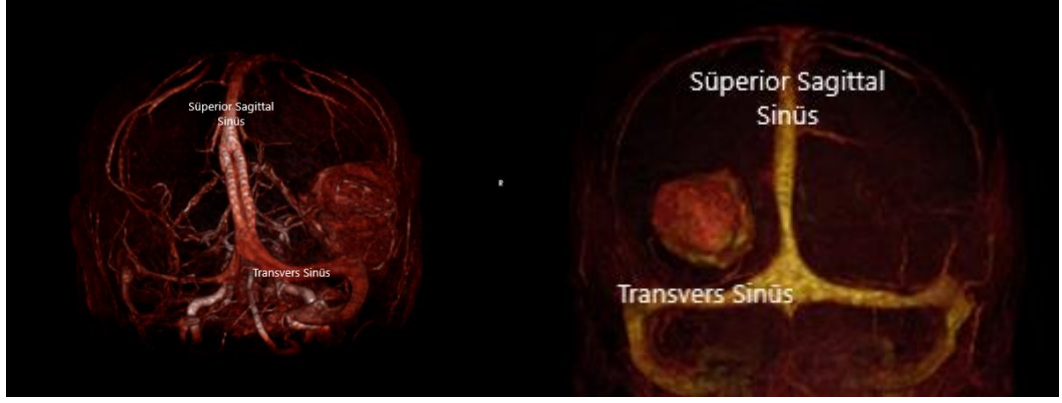


Şekil 10. A. T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti. Sol lateral ventrikül komşuluğunda kistik nekrotik özellikle çevresel kontrastlanan periferik ödemi bulunan lezyon görülmekte **B.** Aynı hastanın OsiriX MD programı ile 3 boyutlandırılmış görseli.

2.6. 'Volume Rendering' Tekniğinde 3 Boyutlu Görüntülerin Oluşturulması

İlk olarak hastaların T1 ince kesit gadolinium kontrastlı spin-eko görüntüleri OsiriX programına DICOM formatında indirildi. Daha sonra programın hacim oluşturma (volume rendering) özelliği kullanılarak görüntüler 3 boyutlu hale getirildi. Elde edilen görüntülerdeki cilt ve kemik kısımları kesilerek beynin kortikal venöz yapısı ortaya konuldu.

Oluşan görüntüler 3 boyutlu olacak şekilde horizontal ve vertikal kesitleri içerecek şekilde kaydedildi. Horizontal ve vertikal kesitler ayrı ayrı ortalama 40'ar kesitten oluşurken elde edilen görüntüler ölçümlerin yeterli bir şekilde yapılmasına imkan sağlamıştır.

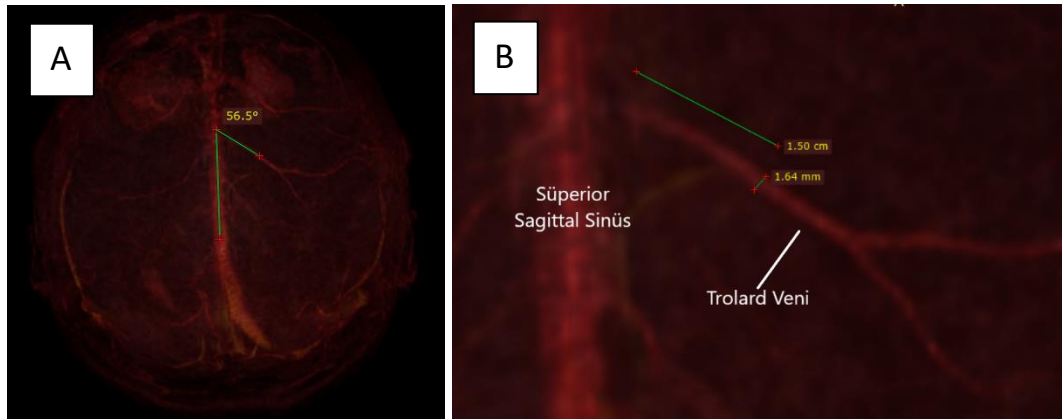


Şekil 11. 3 boyutlu görüntülerde cilt ve kemik kaldırıldıktan sonra venöz yapının ortaya konulması.

2.7. 'Volume Rendering' Tekniğinde Ölçümlerin Yapılması

2.7.1. Trolard Veni Ölçümleri

İlk olarak her iki taraftaki trolard veni (süperior anastomotik ven) çapı ölçüldü. Bu ölçüm yapılırken trolard veninin süperior sagittal sinüse drene olduğu birleşim noktasından distale doğru 1.5-2 cm'lik mesafe uzaklıkta olan kısım dikkate alındı. Her iki tarafta da ölçümler aynı olacak şekilde tekrarlandı. Açı ölçümü yapılırken ise açığı oluşturacak ilk doğrunun süperior sagittal sinüse paralel olmasına dikkat edildi. İkinci doğru ise trolard veninin süperior sagittal sinüse drene olduğu noktadan distale doğru trolard venine paralel devam etmesine dikkat edildi.



Şekil 12. **A.** Görsele süperior sagittal sinüse paralel çekilen ilk doğru ile trolard veninin sinüse drene olan birleşim noktasında trolard venine paralel olarak devam ettirilen doğru arasındaki meydana gelen açı gösterilmiştir. **B.** Trolard veninin süperior sagittal sinüsten yaklaşık 1.5 cm uzakta gerçekleştirilen çap ölçümü görseli.

2.7.2. Labbe Veni Ölçümleri

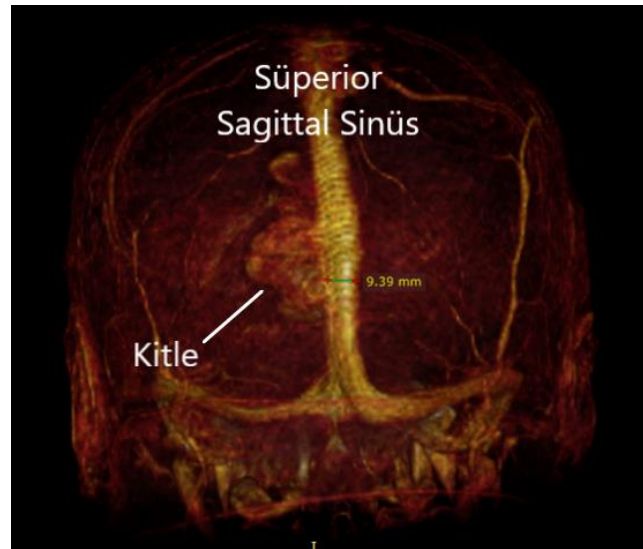
Labbe veni çap ölçümü yapılırken, venin transvers sinüse drene olduğu birleşim noktasından distale doğru yaklaşık 1 cm uzaklıktaki noktanın kalınlığı dikkate alındı. Ölçümler her iki tarafta da aynı şekilde tekrarlandı.



Şekil 13. Labbe veninin transvers sinüse drene olduğu noktadan itibaren distale doğru olan yaklaşık 1 cm uzaklıktaki çap ölçümü gösterilmiştir.

2.7.3. Süperior Sagittal Sinüs Ölçümleri

Süperior sagittal sinüs ölçümleri sinüsün ön 1/3, orta 1/3, arka 1/3 lük kısmı için ayrı ayrı olarak yapıldı. Ölçümler ön 1/3'lük ve arka 1/3'lük kısım için koronal planda, orta 1/3 lük kısım için aksiyel planda yapıldı.



Şekil 14. Oksipital sinüs arka 1/3'lük kısmının ölçümü gösterilmiştir. Aynı zamanda sinüs komşuluğunda sol oksipitalde kitle görünmekte.

2.7.4. Transvers Sinüs Ölçümleri

Yapılan bütün ölçümlere ek olarak çalışmaya ek katkı sağlaması açısından transvers sinüs ölçümleri de kaydedilmiştir. Transvers sinüs ölçümleri torkuladan yaklaşık 2 cm uzaklıkta lateralde yapılmıştır. Şekil 15’ de transvers sinüs ölçümü gösterilmiştir.



Şekil 15. Torkula’dan yaklaşık 2 cm laterale doğru olan uzaklıkta yapılan transvers sinüs ölçümü gösterilmiştir.

2.8. Yapılan Ölçümlerin İşlenmesi

Hastaların ölçümleri tamamlandıktan sonra Excel programı kullanılarak veriler bir dosya halinde düzenlendi. Yapılan ölçümler arasında süperior sagittal sinüs ön,orta ve arka 1/3’lük kısımlarının çap ölçümleri, sağ ve sol drenaj veni sayıları, sağ ve sol trolard ve labbe çap ölçümleri, sağ ve sol trolard açı ölçümleri, transvers sinüs kalınlığı, confluens sinuum’un deviasyon miktarı, tümör hacmi ve tümörün en yakın sinüse olan uzaklığı verileri de kaydedilmiştir.

2.9. İstatiksel Analiz

Hastaların verilerinin değerlendirilmesinde birçok istatiksel yöntem kullanılmıştır. Tümör lokalizasyonu ile Trolard, Labbe ve Transvers sinüs çapları arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için Bağımsız Örneklem T Testi kullanılmıştır.

Tümörün yerleşim yerine ve büyüklüğüne göre süperior sagittal sinüse boşalan asıcı ven sayısı arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi için ANOVA testi kullanılmıştır.

Tümör lokalizasyonlarına göre yakın komşuluk gösterdiği transvers sinüs arasındaki ilişki Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

Hastanın yaşı, cinsiyeti ve yapılan ölçümler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için Bağımsız Örneklem T Testi kullanılmıştır.

2.10. ‘Volume Rendering’ Tekniğinde Ölçümlerin Yapılmasındaki Zorluklar ve Özellikler

OsiriX MD radyolojik görüntüleme programında volume rendering işlemi birkaç adımda yapılmaktadır. İlk olarak 3 boyutlu hale getirilen kontrastlı MR görüntülerinde cilt ve kemik dokunun kaldırılması gerekmektedir. Bu sayede parankim dokusu ve venöz yapı ortaya çıkabilmektedir. Bunun yapılabilmesi için dikkatli ve özenli bir çalışma gerekir. Kemik dokunun fazla kaldırılması durumunda parankim kısmı da yanlışlıkla kesilebilir. Aynı şekilde az kesilmesi durumunda parankim ortaya çıkmadan kemik doku üzerinde kalınabilir. Bu durum yanlış ölçümlere ve değerlendirmelere yol açabilmektedir.

İkinci olarak damar gölgelendirilmesine dikkat edilmelidir. Bir vasküler yapının iyi görünebilmesi için belirli bir derece gölgelendirme yapılırken, başka bir vasküler yapı için bu derece uygun olmayabilir ve görünmesini engelleyebilir. Bu nedenle bir çok aşamada özellikle kalibrasyon ve drenaj ven sayısı ölçümlerinde bu duruma dikkat etmek gerekmektedir. Sürekli olarak gölgelendirme derecesi değiştirilerek ölçüm için uygun noktada bırakılmalıdır.

Üçüncü dezavantaj ise çalışmanın kontrastlı MR görüntülemeleri üzerinden yapılıyor olmasıdır. MR venografi görüntüleriyle kıyaslandığında kontrastlı beyin MR yetersiz kalmaktadır. İnce drenaj venleri ve bazı varyasyonların kontrastlı beyin MR’da yeterince değerlendirilememektedir. Ancak glioblastom hastaları için kontrastlı beyin MR rutin olarak çekilirken MR venografi için bu durum söz konusu değildir. Bu nedenle ek olarak tetkik yapılmadan kontrastlı beyin MRG ile böyle bir çalışmanın yapılması uygun görülmüştür.

3. BULGULAR

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışma grubunda yer alan 33 hastanın 16'sı (%48,5) kadın 17'si (%51,5) erkek iken çalışma grubunun yaş ortalaması 56,5'dir. Cinsiyet ile yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Erkek ve kadın bireyler için yaş ortalaması sırasıyla $57,6 \pm 16,2$ ve $55,3 \pm 16,3$; $p:0,69$).

3.2. Tümör Lokalizasyonu ile Trolard Veni Arasındaki İlişki

Sağ tarafta tümör bulunan olguların sol trolard ven çap ortalaması, sol tarafta tümör bulunan olguların ise sağ trolard ven çap ortalaması yüksek bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Trolard ven çap ortalaması ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Trolard ven çap ortalaması ile tümör lokalizasyonu arasındaki ilişki.

		Sol Trolard (mm)		Sağ Trolard(mm)		p*
		Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Tümör Lokalizasyonu	<i>Sağ</i> (<i>n=13</i>)	1,49	0,45	1,38	0,30	0,61
	<i>Sol</i> (<i>n=19</i>)	1,39	0,34	1,44	0,29	0,48

* Bağımsız Örneklem T Testi ile değerlendirilmiştir.

3.3. Tümör Lokalizasyonu ve Trolard Ven Açıları Arasındaki İlişki

Tümörün bulunduğu taraf (sağ/sol) ile Trolard ven açısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p değerleri, sırasıyla 0,27 ve 0,07). Sağ tarafta tümörü bulunan olguların sağ ve sol trolard açısı ortalamaları sırasıyla $41,64^\circ \pm 16,40^\circ$ ve $48,71^\circ \pm 28,72^\circ$ iken sol tarafta tümörü bulunan olguların sağ ve sol trolard açısı ortalamaları sırasıyla $48,11^\circ \pm 16,30^\circ$ ve $36,05^\circ \pm 12,32^\circ$ 'dir.

3.4. Tümör Lokalizasyonu ile Labbe Veni Arasındaki İlişki

Tümör lokalizasyonu ile Labbe veni çap ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Tümör yerleşim yeri ve Labbe ven çapı arasındaki ilişki Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Tümör yerleşim yeri ve Labbe ven çapı arasındaki ilişki

		Sol Labbe (mm)		Sağ Labbe (mm)		p*
		Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Tümör Lokalizasyonu	<i>Sağ</i> (n=13)	1,36	0,33	1,45	0,41	0,88
	<i>Sol</i> (n=19)	1,43	0,47	1,47	0,44	0,66

* Bağımsız Örneklem T Testi ile değerlendirilmiştir.

3.5. Tümör Lokalizasyonu ile Transvers Sinüs Çapları Arasındaki İlişki

Transvers sinüs çapları ile tümör lokalizasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak hastalarda sağ transvers sinüs daha baskın bulunmuştur. Transvers sinüs çapı ve tümör yerleşim yeri arasındaki ilişki Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Transvers sinüs çapları ve tümör yerleşim yeri arasındaki ilişki

		Sol Transvers Sinüs (mm)		Sağ Transvers Sinüs (mm)		p*
		Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Tümör Lokalizasyonu	<i>Sağ</i> (n=13)	4,96	2,14	5,87	1,94	0,70
	<i>Sol</i> (n=19)	4,62	2,00	5,61	1,93	0,64

* Bağımsız Örneklem T Testi ile değerlendirilmiştir.

3.6. Tümörün Yerleşim Yerine ve Büyüklüğüne Göre Süperior Sagittal Sinüse Boşalan Asıcı Ven Sayısı Arasındaki İlişki

Tümörün yerleşim yerine ve büyüklüğüne göre süperior sagittal sinüse boşalan asıcı ven sayıları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Tümörün yerleşim yerine ve büyüklüğüne göre süperior sagittal sinüse boşalan asıcı ven sayısı arasındaki ilişki

Sol Hemisfer Yerleşimli Tümörler								
		Middle		Anterior		Posterior		p*
		Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
<i>Sağ Drenaj Ven Sayısı</i>	<u>Tümör Hacmi</u> ≤ 64 <u>mm³</u>	7,50	1,0	9,00	2,0	7,00	(-)**	0,39
	<u>Tümör Hacmi</u> ≥ 64 <u>mm³</u>	7,00	1,0	7,00	0,0			1,00

<i>Sol Drenaj Ven Sayısı</i>	<u>Tümör Hacmi</u> ≤ 64 mm^3	8,00	1,1 5	9,33	0,5 7	8,00	(-)	0,26
	<u>Tümör Hacmi</u> ≥ 64 mm^3	8,02	1,0 9	8,50	0,7 0			0,74
<i>Sağ Trolard Ven Çapı</i>	<u>Tümör Hacmi</u> ≤ 64 mm^3	1,43	0,3 1	1,38	0,4 2	1,62	(-)	0,84
	<u>Tümör Hacmi</u> ≥ 64 mm^3	1,54	0,2 8	1,26	0,2 3			0,19
<i>Sol Trolard Ven Çapı</i>	<u>Tümör Hacmi</u> ≤ 64 mm^3	1,40	0,1 8	1,72	0,4 9	1,12	(-)	0,22
	<u>Tümör Hacmi</u> ≥ 64 mm^3	1,30	0,4 2	1,35	0,2 4			0,87
<i>Sağ Labbe Ven Çapı</i>	<u>Tümör Hacmi</u> ≤ 64 mm^3	1,64	0,6 1	1,29	0,1 8	1,57	(-)	0,64
	<u>Tümör Hacmi</u> ≥ 64 mm^3	1,53	0,4 5	1,16	0,1 5			0,22

<i>Sol Labbe Ven Çapı</i>	<u>Tümör Hacmi ≤ 64 mm³</u>	1,49	0,2 6	1,71	0,9 4	2,09	(-)	0,60
	<u>Tümör Hacmi ≥ 64 mm³</u>	1,31	0,3 3	1,04	0,1 8			0,24
Sağ Hemisfer Yerleşimli Tümörler								
		Middle		Anterior		Posterior		p*
		Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
<i>Sağ Drenaj Ven Sayısı</i>	<u>Tümör Hacmi ≤ 64 mm³</u>	9,00	1,7 3	9,20	1,9 2	8,00		0,84
	<u>Tümör Hacmi ≥ 64 mm³</u>	14,00	(-)	9,33	1,1 5			0,07
<i>Sol Drenaj Ven Sayısı</i>	<u>Tümör Hacmi ≤ 64 mm³</u>	9,66	2,0 8	8,80	1,3 0	7,00	(-)	0,40
	<u>Tümör Hacmi ≥ 64 mm³</u>	8,00	(-)	7,66	2,0 8			0,90
<i>Sağ Trolard Ven</i>	<u>Tümör Hacmi ≤ 64 mm³</u>	1,49	0,2 4	1,48	0,4 0	1,12	(-)	0,62

<i>Çapı</i>	<u>Tümör Hacmi</u> <u>> 64</u> <u>mm³</u>	1,51	(-)	1,13	0,0 8			0,06
<i>Sol Trolard Ven Çapı</i>	<u>Tümör Hacmi</u> <u>≤ 64</u> <u>mm³</u>	1,80	0,5 9	1,38	0,4 2	1,83	(-)	0,45
	<u>Tümör Hacmi</u> <u>> 64</u> <u>mm³</u>	1,41	(-)	1,19	0,2 5			0,53
<i>Sağ Labbe Ven Çapı</i>	<u>Tümör Hacmi</u> <u>≤ 64</u> <u>mm³</u>	1,52	0,6 1	1,52	0,3 0	1,20	(-)	0,80
	<u>Tümör Hacmi</u> <u>> 64</u> <u>mm³</u>	1,73	(-)	1,23	0,4 5			0,44
<i>Sol Labbe Ven Çapı</i>	<u>Tümör Hacmi</u> <u>≤ 64</u> <u>mm³</u>	1,35	0,1 7	1,44	0,5 1	1,64	(-)	0,82
	<u>Tümör Hacmi</u> <u>> 64</u> <u>mm³</u>	1,09	(-)	1,26	0,1 8			0,51
* ANOVA testi ile değerlendirilmiştir.								
** Bu alt grupta örnek sayısı (n) 1'dir.								

3.7. Tümör Lokalizasyonlarına göre Yakın Komşuluk Gösterdiği Süperior Sagittal Sinüs Arasındaki İlişki

Tümör lokalizasyonları, anterior, middle ve posterior olarak üç gruba ayrılmıştır. Tümör lokalizasyonlarına göre yakın olduğu sinüste kalibrasyon artış ortalamaları arasındaki ilişki Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Tümör yerleşiminin süperior sagittal sinüs çapının üzerine olan etkisi

	Middle		Anterior		Posterior		p*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
<i>Superior Sagittal Sinüs Frontal</i>	3,23	0,79	3,63	1,13	2,60	0,87	0,27
<i>Superior Sagittal Sinüs Middle</i>	6,62	1,45	6,38	1,77	6,64	0,79	0,91
<i>Superior Sagittal Sinüs Posterior</i>	6,00	1,74	6,06	1,31	5,72	0,87	0,95

* ANOVA testi ile değerlendirilmiştir.

Tümör lokalizasyonlarına göre yakın oldukları sinüslerde kalibrasyon ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

3.8. Tümör Lokalizasyonlarına göre Yakın Komşuluk Gösterdiği Transvers Sinüs Arasındaki İlişki

Tümör lokalizasyonlarına göre transvers sinüs çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Tümör yerleşimi ile transvers sinüs çapı arasındaki ilişki Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Tümör yerleşimi ile transvers sinüs çap ilişkisi

	Middle		Anterior		Posterior		p*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
<i>Sağ Transvers Sinüs</i>	6,38	1,37	4,98	2,23	5,32	2,55	0,12
<i>Sol Transvers Sinüs</i>	4,27	2,18	5,47	1,73	3,44**	(-)	0,21

* Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir.
** n=1

3.9. Hastanın Yaşı ve Yapılan Ölçümler Arasındaki İlişki

Yaşın artışı ile birlikte sağ transvers sinüs çapı artışı arasında anlamlı bir ilişki olmasına rağmen güçlü bir ilişki bulunamamıştır. Hastanın yaşı ile yapılan ölçümler arasındaki ilişki Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Hastanın yaşı ile yapılan ölçümler arasındaki ilişki

	Yaş ≤ 50 yıl		Yaş > 50 Yıl		p*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
<i>Superior Sagittal Sinüs Frontal 1/3</i>	3,01	0,52	3,51	1,08	0,17

<i>Superior Sagittal Sinüs Middle 1/3</i>	6,11	1,50	6,70	1,54	0,31
<i>Superior Sagittal Sinüs Posterior 1/3</i>	5,82	0,83	6,09	1,72	0,64
<i>Sağ Drenaj Ven Sayısı</i>	8,28	3,09	8,47	1,40	0,82
<i>Sol Drenaj Ven Sayısı</i>	8,00	0,81	8,61	1,43	0,29
<i>Sol Trolard Ven Çapı</i>	1,39	0,30	1,42	0,29	0,32
<i>Sağ Trolard Ven Çapı</i>	1,33	0,26	1,48	0,43	0,76
<i>Sağ Labbe Ven Çapı</i>	1,62	0,44	1,39	0,41	0,15
<i>Sol Labbe Ven Çapı</i>	1,38	0,40	1,41	0,42	0,82
<i>Sol Trolard Açısı</i>	42,00	12,76	41,17	22,52	0,91
<i>Sağ Trolard Açısı</i>	50,70	16,27	43,04	16,27	0,22
<i>Sağ Transvers Sinüs</i>	5,41	1,81	5,86	1,97	0,54
<i>Sol Transvers Sinüs</i>	4,52	2,41	4,87	1,92	0,66
<i>Tümörün Yapısal Büyüklüğü</i>	66,00	48,76	77,43	80,83	0,68
* Bağımsız Örneklem T testi ile değerlendirildi.					

3.10. Cinsiyet ile Yapılan Ölçümler Arasındaki İlişki

Cinsiyet ile ölçümler arasındaki ilişki Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Cinsiyet ile yapılan ölçümler arasındaki ilişki

	Kadın		Erkek		p*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
<i>Superior Sagittal Sinüs Frontal 1/3</i>	3,48	1,06	3,24	0,89	0,49
<i>Superior Sagittal Sinüs Middle 1/3</i>	6,43	1,97	6,61	1,03	0,75
<i>Superior Sagittal Sinüs Posterior 1/3</i>	6,08	1,11	5,94	1,83	0,78
<i>Sağ Drenaj Ven Sayısı</i>	9,30	1,97	7,66	1,49	0,01
<i>Sol Drenaj Ven Sayısı</i>	9,00	1,35	8,00	1,13	0,04
<i>Sol Trolard Ven Çapı</i>	1,42	0,36	1,45	0,42	0,80
<i>Sağ Trolard Ven Çapı</i>	1,45	0,30	1,38	0,29	0,47
<i>Sağ Labbe Ven Çapı</i>	1,46	0,47	1,45	0,39	0,94
<i>Sol Labbe Ven Çapı</i>	1,50	0,52	1,31	0,25	0,17
<i>Sol Trolard Açısı</i>	43,19	20,99	39,76	19,24	0,62
<i>Sağ Trolard Açısı</i>	39,44	13,82	50,94	17,06	0,04
<i>Sağ Transvers Sinüs</i>	5,76	2,06	5,68	1,81	0,90
<i>Sol Transvers Sinüs</i>	5,55	2,09	4,08	1,77	0,04

<i>Tümörün Yapısal Büyüklüğü</i>	50,13	31,35	96,41	91,39	0,06
* Bağımsız Örneklem T testi ile değerlendirildi.					

Kadınlarda sağ drenaj ven sayısı, sol drenaj ven sayısı ve sol transvers sinüs çap ortalamalarının erkek bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p değerleri sırasıyla 0,01;0,04 ve 0,04). Erkek bireylerin sağ trolard açığı ortalamaları kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p:0,04).

4. TARTIŞMA

4.1. Hasta Popülasyonu

Primer glioblastom olarak başlayan lezyonların benzer özellikte hasta popülasyonlarında araştırılmasının önemi büyüktür. Birbirinin benzeri hastaların bir araya getirilmesi özellikle kıymetlidir. Bizim çalışma grubumuzda yer alan hasta sayısı 33'tür. Bu sayı bizim çalışmamızın niteliksel açıdan zayıf noktası olarak görülse bile cinsiyet ve yaş yönünden istatistiksel olarak anlamlılık olmamasının ortaya konulduğu bir grup olması açısından yeterlidir. Ayrıca tümörün yerleşimi ile ilintili olarak süperior sagittal sinüs ve anastomotik venlerin yerleşim yerleri ve kalibrasyonlarını göstermek yönünden bu popülasyon istatistiksel açıdan yeterli bulunmuştur.

4.2. Tümörün Yerleşim Yeri ve Trolard (Süperior anastomotik ven) Veni Arasındaki İlişki

Anastomotik venler içerisinde trolard veninin özel bir önemi vardır. Beyin yüzeyindeki çoklu venler bu vene drene olarak süperior sagittal sinüse drene olur. Trolard veninin anastomotik ven olarak isimlendirilmesinin en önemli nedeni onun sylvian venöz sistem ile olan ilişkisidir. Sistem bütünsel bağlamda düşünüldüğünde süperior sagittal sinüs ve aynı taraf kavernöz sinüs arasında bağlantıyı sağlayan yapıların trolard veni ve sylvian venöz sistem olduğu anlaşılacaktır. Primer glioblastom olgularının 13 tanesi (%39) sağ hemisferde yerleşik olarak bulunmuşken, 19 tanesi (%57) sol hemisferde yerleşik olarak bulunmuştur.

Sağ hemisferde yerleşik tümörü olan 13 olguda karşı taraf süperior anastomotik ven çapı ortalaması 1.49 mm olarak bulunmuştur. Aynı hasta grubunda tümör ile aynı tarafta olan trolard veninin çapı 1.38 mm olarak ölçülmüştür.

Sol hemisfer yerleşik tümörü olan 19 olguda karşı taraf süperior anastomotik ven çapı ortalaması 1.44 mm olarak bulunurken, tümör ile aynı tarafta bulunan trolard ven çapı 1.39 mm'dir.

Yapılan ölçümler sonucunda sol hemisfer yerleşimli tümörü olan olgularda sağ trolard çap artışından bahsedilirken, sağ hemisfer yerleşimli tümörü olan olgularda sol trolard çap artışının olduğu bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak

anlamli derecede değildir. Süperfişiyal kortikal venler üzerine yapılan çalışmalarda en büyük engel bu ven grubunun varyasyonlarının çok görölmesidir. Bu nedenle belirli bir algoritma oluşturmak zor olmaktadır. Tümör ve trolard çap ilişkisinin MR görüntölleme üzerinden yapıldığı bir çalışmada bu venin varyasyonları değerlendirmeye alınmiştır [78].

4.3. Tümörün Yerleşim Yeri ve Labbe Veni (İnferior anastomotik ven) Arasındaki İlişki

Primer glioblastom olgularında tümörün yerleştiği hemisfer ve Labbe ven çapı arasında nitelik bakımından ilişki olup olmadığı sorusuna yanıt aramak için hasta popölasyonunun verileri incelenmiştir. Çalışmanın bu bölümünden elde ettiğimiz verilerin sonuçları trolard veni ile benzer özellik göstermiştir.

Sağ hemisferde yerleşik tümörü olan 13 olguda karşı taraf inferior anastomotik ven çap ortalaması 1.36 mm olarak ölçölümüştür. Tümör ile aynı tarafta olan inferior anastomotik ven çapı ortalaması ise aynı hasta grubunda 1.45 mm olarak bulunmuştur. Her ne kadar bu iki değer arasında fark bulunsa bile (1.45 mm – 1.36 mm % 6.2'lik fark) istatikselsel olarak anlamlı sayılabilecek 'p' değerine ulaşılamamıştır.

Benzer şekilde sol hemisferde yerleşik tümörü olan 19 olguda tümörle aynı tarafta olan labbe ven çapı ortalaması 1.43 mm olarak hesaplanmıştır. Karşı taraf inferior anastomotik ven çap ortalaması ise 1.47 mm olarak bulunmuştur. Bu değerler benzer şekildedir. Gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlılık yoktur.

Tümör yerleşim yeri ile anastomotik ven ilişkisi sadece kalibrasyon ölçümlerinden ibaret olmamalıdır. Bu bağlamda tümörün derin drenaj venleriyle olan ilişkisi de burada önemlidir. Bu yönde detaylı çalışmaların yapılması önemlidir.

4.4. Transvers Sinüs çapları ve Tümör Yerleşim Yeri Arasındaki İlişki

Bu çalışmada tümör yerleşim yeri ile transvers sinüs çapları arasında numerik ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Tümörü sağ hemisferde yerleşik olgularda karşı tarafta yer alan transvers sinüs çapı 4,96 mm olarak ölçölürken tümör ile aynı tarafta olan transvers sinüs çapı 5.87 mm olarak ölçölümüştür. Tümörün yerleşik olduğu sağ

taraftaki transvers sinüs çapı % 15,5 oranında geniş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık yoktur.

Tümörü sol hemisferde yerleşik olan olgularda aynı taraf transvers sinüs çapı 4,62 mm olarak hesaplanmışken karşı taraf transvers sinüs çapı 5,61 mm olarak ölçülmüştür. Bu gruptaki olgular da dikkate alındığında tümörün yerleşim yeri (hemisferik bazda düşünüldüğünde) ile transvers sinüs çapının numerik değerleri arasında istatistiksel anlamlılık yoktur.

Transvers sinüs kalibrasyonları bizim 33 olguyu kapsayan hasta popülasyonunda % 66.6 oranında sağ transvers sinüs kalibrasyonunun daha fazla olduğu sonucunu göstermiştir. Bizim çalışmamız transvers sinüs kalibrasyonu az olan olgularda bununla aynı hemisferde tümör oluşumunu gösterecek kadar geniş hasta popülasyonundan oluşmamaktadır. Ancak bu çalışmanın sonuçları tümör oluşan hemisfer ile venöz varyasyonların çalışmasının gerekliliğini vurgulamıştır.

4.5. Tümörün Yerleşim Yerine göre Asıcı Ven Sayısı Arasındaki İlişki

Sol hemisfer anterior bölge yerleşimli tümörlerde tümör hacminden bağımsız olarak sağ ve sol drenaj ven sayı ortalaması posterior ve middle bölgede yer alan tümörlere göre daha fazla olarak bulunmuştur. Ancak bu artış istatistiksel olarak desteklenememektedir.

Tümör hacmi 64 mm³'ten küçük olan hastalarda sağ drenaj ven sayı ortalaması anterior bölge yerleşimli tümörlerde 9.00 olarak bulunurken, middle ve posterior bölge yerleşimli tümörlerde sırasıyla 7.50 ve 7.00 olarak bulunmuştur. Tümör hacmi 64 mm³'ten büyük olanlarda ise böyle belirgin bir fark izlenmemiştir.

Tümör hacmi 64 mm³'ten küçük olanlarda sol drenaj ven sayı ortalaması anterior bölge yerleşimli tümörlerde 9.33 olarak bulunurken, middle bölge yerleşimli tümörlerde 8.00 olarak bulunmuştur. Tümör hacmi 66 mm³'ten büyük olanlarda ise bu derece anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır.

Sol hemisfer yerleşimli tümörlerde sağ trolard ven çap ortalaması hem 64 mm³'ten büyük, hem de 64 mm³'ten küçük tümörlerde sol trolard ven çapına göre daha yüksek bulunmuştur. Sağ ve sol trolard ven çapı ile sol hemisfer yerleşimli

tümörlerin anterior, middle ve posterior bölge yerleşimli olmasında anlamlı bir fark olmadığı ortaya çıkmıştır.

Sol hemisfer yerleşimli tümörlerde anterior, middle ve posterior bölge yerleşimi gözetmeksizin sağ ve sol labbe ven çapı tümör hacmi 64 mm^3 'ten küçük olan olgularda bütün serilerde daha yüksek bulunmuştur. Tümör hacmi 64 mm^3 'ten büyük olanlarda labbe ven çapı azalmıştır.

Sağ hemisfer middle bölge yerleşimli tümörlerde tümör hacminden bağımsız olarak sağ ve sol drenaj ven sayısı ortalaması posterior ve anterior bölgede yer alan tümörlere göre daha fazla bulunmuştur. Aynı zamanda istatistiksel karşılığı olmamasına rağmen sağ hemisfer yerleşimli tümörlerde sağ drenaj ven sayısı ortalaması daha yüksek bulunmuştur. 64 mm^3 'ten küçük tümörlerde middle, anterior ve posterior yerleşim olması durumunda sırasıyla sağ drenaj ven sayısı ortalaması 9.00, 9.20 ve 8.00 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde sol drenaj ven sayısı ortalaması sırasıyla 9.66, 8.80 ve 7.00 olarak bulunmuştur.

Sağ hemisfer yerleşimli 64 mm^3 'ten küçük tümörlerde middle, anterior ve posterior yerleşim olarak sırasıyla sağ trolard ven çap ortalaması 1.49, 1.48, 1.12 mm olarak bulunmuştur. Sol trolard ven çap ortalaması ise aynı sırayla 1.80, 1.38, 1.83 mm olarak bulunmuştur. Yukarıdaki bilgilere dayanarak sağ hemisfer yerleşimli tümörlerde sol trolard ven çap ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir.

Sağ hemisfer yerleşimli 64 mm^3 'ten büyük tümörlerde sağ trolard ven çapı ortalaması middle ve anterior yerleşim olarak sırasıyla 1.52, 1.52 ve 1.20 mm olarak bulunmuştur. Sol labbe ven çap ortalaması sırasıyla 1.35, 1.44 ve 1.64 mm olarak ölçülmüştür. 64 mm^3 'ten büyük tümörlerde middle ve anterior yerleşim olarak sağ labbe ven çap ortalaması 1.73, 1.23 olarak ölçülürken, sol labbe ven çap ortalaması 1.09 ve 1.26 olarak ölçülmüştür. Yukarıdaki bilgilere dayanarak tümör yerleşimi ile labbe ven çapı arasında ilişki bulunmadığını söyleyebiliriz.

4.6. Tümörün Yakın Komşuluk Gösterdiği Süperior Sagittal Sinüs Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Süperior sagittal sinüsün ön 1/3 lük kısmının çap ortalaması anterior yerleşimli tümörlerde 3.63 mm olarak ölçülürken, middle ve posterior yerleşimde sırasıyla 3.23 ve 2.60 mm olarak bulunmuştur.

Süperior sagittal sinüs orta 1/3 lük kısmının çap ortalaması middle yerleşimli tümörlerde 6.62 mm olarak ölçülmüştür. Anterior ve posterior yerleşimde sırasıyla 6.38 ve 6.64 mm olarak bulunmuştur. Süperior sagittal sinüs orta 1/3'lük kesimi bizim çalışmamıza paralel olarak MR venografi ile yapılan anatomik bir çalışmada aynı şekilde daha kalın olarak ölçülmüştür [76].

Süperior sagittal sinüs arka 1/3'lük kısmının çap ortalaması posterior yerleşimli tümörlerde 5.72 mm olarak ölçülmüştür. Anterior ve middle yerleşimde sırasıyla 6.06 ve 6.00 mm olarak bulunmuştur. Yukarıdaki verilere dayanarak tümör lokalizasyonu ile süperior sagittal sinüs arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Sadece anterior bölge yerleşimli tümörlerde süperior sagittal sinüs ön 1/3'lük kısmında çap artışı olduğu saptanmıştır.

4.7. Tümör Lokalizasyonu ve Transvers Sinüs Çap İlişkisi

Middle, anterior ve posterior yerleşimli tümörlerde sırasıyla sağ transvers sinüs çap ortalaması 6.38, 4.98, 5.32 mm olarak ölçülürken sol transvers sinüs çap ortalaması 4.27, 5.47, 3.44 mm olarak ölçülmüştür. Bu bilgilere dayanarak tümör yerleşimi ile transvers sinüs çapı arasında ilişki bulunamamıştır. Yapılan ölçümlerde 22 hastada sağ transvers sinüs baskın iken (%66.6), sol transvers sinüs 11 hastada (%33.3) baskın olarak ölçülmüştür.

Sağ transvers sinüs tümör ile ilişkisiz olarak hastalarda sol transvers sinüse göre daha baskın bulunmuştur. Çalışmamızı destekler nitelikte bir çok çalışma vardır ve bu çalışmalarda da sol transvers sinüsün aplazi ve hipoplazisi daha sık görülmüştür [76].

4.8. Tümör Lokalizasyonu ve Trolard Ven Çapı İlişkisi

Sağ tarafta tümörü bulunan olguların sağ ve sol trolard açısı ortalamaları sırasıyla $41.64^{\circ} \pm 16.40^{\circ}$ ve $48.71^{\circ} \pm 28.72^{\circ}$ iken sol tarafta tümörü bulunan olguların sağ ve sol trolard ven açısı ortalamaları sırasıyla $48.11^{\circ} \pm 16.30^{\circ}$ ve $36.05^{\circ} \pm 12.32^{\circ}$ derecedir. Sağ hemisfer yerleşimli tümör olan olgularda sol trolard açısının sağa göre, sol hemisfer yerleşimli tümörü olan olgularda sağ trolard açısının sola göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum tümörün yerleştiği hemisferde kitle ve ödem etkisi ile karşı hemisfer trolard açısı üzerine etkisinin olup olmadığı düşüncesini akıllara getirmektedir.

4.9. Hastanın Yaşı ile Yapılan Ölçümler Arasındaki İlişki

Hastanın yaşı ve süperior sagittal sinüs arasındaki ilişki üzerine yapılan ölçümlerde yaştan bağımsız olarak süperior sagittal sinüs ön 1/3, orta 1/3 ve arka 1/3 ölçümleri sırasıyla 3.26, 6.40, 5.95 mm'dir. Bu sonuca bakarak süperior sagittal sinüs orta 1/3'lük kesiminin daha kalın olduğunu söyleyebiliriz. Diğer ölçümlere bakıldığında yaş ile süperior sagittal sinüs çapı arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. 50 yaş ve altında süperior sagittal sinüs ölçümlerinde ön 1/3, orta 1/3 ve arka 1/3 olacak şekilde bakılırsa, sırasıyla 3.01, 6.11, 5.82 mm olarak bulunmuştur. 50 yaş ve üzerinde ise bu ölçümlerin artış göstererek 3.51, 6.70, 6.09 olarak ölçüldüğünü görmekteyiz.

Drenaj veni sayısı üzerine yapılan değerlendirmede 50 yaş ve altında sağ ve sol drenaj veni sayısı sırasıyla 8.28 ve 8.00 olarak bulunmuştur. 50 yaş üzerinde sağ ve sol drenaj veni sayıları sırasıyla 8.47 ve 8.61 olarak bulunmuştur. Yukarıdaki veriler ışığında artan yaşla birlikte drenaj veni sayısında artış meydana gelebileceğini düşündürmektedir ancak istatistiksel olarak bir karşılığı bulunamamıştır.

50 yaş ve altında sağ ve sol trolard ven çap ortalaması sırasıyla 1.33 ve 1.39 mm olarak bulunurken 50 yaş üzerinde sağ ve sol trolard ven çap ortalaması sırasıyla 1.48 ve 1.42 mm olarak bulunmuştur. Aynı drenaj veni sayıları ve süperior sagittal sinüs ölçümleri üzerinde bulunan ilişki gibi burada da artan yaşla birlikte trolard ven çapının arttığını görmekteyiz. Süperior sagittal sinüs, drenaj ven sayısı ve trolard ven çapı arasındaki ilişki labbe ven çapı için söz konusu değildir.

50 yaş ve altında sağ ve sol trolard ven açıları sırasıyla 50.70° ve 42.00° olarak ölçülmüştür. 50 yaş üzerinde sağ ve sol trolard ven açıları 43.04° ve 41.17° olarak ölçülmüştür. Bu verilere bakarak trolard ven çapının yaşla azaldığı görülmekle birlikte aradaki farkın bariz olmaması nedeniyle anlamlı bir ilişki olarak değerlendirilmemiştir.

50 yaş ve altında sağ transvers sinüs 5.41 mm ortalamaya sahipken 50 yaş üzerinde 5.86 mm ortalamaya sahiptir. Aynı şekilde 50 yaş ve altında sol transvers sinüs 4.52 mm ortalamaya sahipken, 50 yaş üzerinde 4.87 mm'lik ortalamaya sahiptir.

Tümörün hacim olarak büyüklüğü 50 yaş ve altında 66 mm³ ortalamaya sahipken 50 yaş ve üzerinde 77.43 mm³ ortalamaya sahiptir. %14.7'lik farkla 50 yaş ve üzerinde daha büyük tümörlerle karşılaşılmaktadır.

Tüm bu yaş ve venöz yapı ilişkisi dikkate alındığında istatistiksel olarak anlamlı veri elde edilememesine rağmen bariz bir şekilde görülmektedir ki artan yaşla birlikte beyin venöz yapılarında çap artışı meydana gelmektedir.

4.10. Cinsiyet ile Yapılan Ölçümler Arasındaki İlişki

Süperior sagittal sinüsün erkek ve kadın cinsiyette yaklaşık olarak benzer değerlere sahip olduğunu görmekteyiz. Kadınlarda süperior sagittal sinüs ölçümleri ön 1/3, orta 1/3 ve arka 1/3 olarak değerlendirildiğinde sırasıyla 3.48, 6.43, 6.08 mm'dir. Erkek cinsiyette değerler sırasıyla 3.24, 6.61, 5.94 mm'dir.

Kadınlarda sağ ve sol drenaj veni sayı ortalaması sırasıyla 9.30 ve 9.00'dır. Erkeklerde ise 7.66 ve 8.00 mm ortalamaya sahiptir. Bu durum istatistiksel olarak da desteklenmekle birlikte (sağ drenaj ven sayısı için p değeri 0.01, sol drenaj ven sayısı için p değeri 0.04) sağ ve sol drenaj veni sayısı kadınlarda daha fazla olarak bulunmuştur.

Trolard ve labbe ven çapları arasında ise cinsiyete bağlı olarak bir fark görülememiştir.

Trolard açısı cinsiyet ilişkisine bakıldığında kadınlarda sağ trolard açısı 39.44° sol trolard açısı 43.19° olarak ölçülmüştür. Erkeklerde sağ trolard açısı 50.94°, sol trolard açısı 39.76° olarak ölçülmüştür. Bu verilere bakıldığında erkek bireylerin sağ trolard açı ortalamaları, kadınlara göre anlamlı yüksektir (p:0,04).

Cinsiyet ve tümör büyüklüğü ilişkisine bakacak olursak, kadınlarda tümör 50.13 mm³ iken, erkeklerde 96.41 mm³ olarak ölçülmüştür.

5. SONUÇ

Süperior sagittal sinüs ve drenaj venlerinin morfolojik özelliklerinin kontrastlı beyin MR ince kesit görüntülerini kullanarak incelediğimiz çalışmamızda amacımız beyin venöz sistemini inceleyerek bu alanda literatüre katkı sağlayabilmektir. Daha önce arteriyel sistem üzerine birçok çalışma yapılmışken bu konu üzerinde çalışmaların yetersiz olduğunun farkına varıp bu alanda bir çalışma yapmak istedik.

Beynin venöz damarlarında perop olarak meydana gelen yaralanmalar çok ciddi ve geridönüşümsüz sonuçlar doğurmaktadır. Bu nedenle venöz sistemin daha ayrıntılı bir şekilde aydınlatılması amaçlanmıştır.

Yapılan ölçümler ve istatistikler sonrasında kadınlarda sağ drenaj veni sayısının erkeklerle göre fazla olduğu, erkeklerde ise sağ trolard açısının kadınlara göre daha fazla olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da tümörün olduğu tarafta trolard ven çap artışı gözlenmiştir.

Tarafımızca yapılan çalışma glioblastom'u olan hastalarda ven yapısını incelemekte olup bu noktada bir çok çalışmaya öncülük edecek bir çalışma olması nedeniyle değerlidir. İleride gerçekleştirilecek çalışmalarla birlikte incelenen görüntüleme sayısı arttıkça beynin venöz yapısı hakkında daha ayrıntılı bilgilere sahip olabileceğiz.

6. KAYNAKLAR

1. Le Rhun, E., et al., *Molecular targeted therapy of glioblastoma*. Cancer treatment reviews, 2019. **80**: p. 101896.
2. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *Epidemiology and etiology of gliomas*. Acta neuropathologica, 2005. **109**(1): p. 93-108.
3. Weller, M., et al., *Glioma*. Nature reviews Disease primers, 2015. **1**(1): p. 1-18.
4. Wen, P.Y. and J.T. Huse, *2016 World Health Organization classification of central nervous system tumors*. Continuum: Lifelong Learning in Neurology, 2017. **23**(6): p. 1531-1547.
5. Gupta, A. and T. Dwivedi, *A simplified overview of World Health Organization classification update of central nervous system tumors 2016*. Journal of neurosciences in rural practice, 2017. **8**(4): p. 629.
6. Brat, D.J., et al., *cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for "Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV"*. Acta neuropathologica, 2018. **136**(5): p. 805-810.
7. Rousseau, A., K. Mokhtari, and C. Duyckaerts, *The 2007 WHO classification of tumors of the central nervous system—what has changed?* Current opinion in neurology, 2008. **21**(6): p. 720-727.
8. Bleeker, F.E., R.J. Molenaar, and S. Leenstra, *Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma*. Journal of neuro-oncology, 2012. **108**(1): p. 11-27.
9. Ohgaki, H. and P. Kleihues, *The definition of primary and secondary glioblastoma*. Clinical cancer research, 2013. **19**(4): p. 764-772.
10. Davis, M.E., *Glioblastoma: overview of disease and treatment*. Clinical journal of oncology nursing, 2016. **20**(5): p. S2.
11. Hanif, F., et al., *Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2017. **18**(1): p. 3.
12. Oronsky, B., et al., *A Review of Newly Diagnosed Glioblastoma*. Frontiers in Oncology, 2020. **10**: p. 2292.
13. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012–2016*. Neuro-oncology, 2019. **21**(Supplement_5): p. v1-v100.
14. Simińska, D., et al., *Epidemiology of Anthropometric Factors in Glioblastoma Multiforme—Literature Review*. Brain Sciences, 2021. **11**(1): p. 116.
15. Louis, D.N., et al., *The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary*. Acta neuropathologica, 2016. **131**(6): p. 803-820.
16. Ohgaki, H., et al., *Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study*. Cancer research, 2004. **64**(19): p. 6892-6899.
17. Tan, A.C., et al., *Management of glioblastoma: State of the art and future directions*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2020. **70**(4): p. 299-312.
18. Kabat, G.C., A.M. Etgen, and T.E. Rohan, *Do steroid hormones play a role in the etiology of glioma?* Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2010. **19**(10): p. 2421-2427.
19. Urbańska, K., et al., *Glioblastoma multiforme—an overview*. Contemporary oncology, 2014. **18**(5): p. 307.
20. Wang, J., et al., *Granulocyte-colony stimulating factor promotes proliferation, migration and invasion in glioma cells*. Cancer biology & therapy, 2012. **13**(6): p. 389-400.

21. Spinelli, V., et al., *Occupational and environmental risk factors for brain cancer: a pilot case-control study in France*. La Presse Medicale, 2010. **39**(2): p. e35-e44.
22. Tamimi, A.F. and M. Juweid, *Epidemiology and outcome of glioblastoma*. Exon Publications, 2017: p. 143-153.
23. Wrensch, M., et al., *Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature*. Neuro-oncology, 2002. **4**(4): p. 278-299.
24. Baglietto, L., et al., *Alcohol consumption and risk of glioblastoma; evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study*. International journal of cancer, 2011. **128**(8): p. 1929-1934.
25. Furnari, F.B., et al., *Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment*. Genes & development, 2007. **21**(21): p. 2683-2710.
26. Liang, Y., et al., *Gene expression profiling reveals molecularly and clinically distinct subtypes of glioblastoma multiforme*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005. **102**(16): p. 5814-5819.
27. Riemenschneider, M.J., et al., *Molecular diagnostics of gliomas: state of the art*. Acta neuropathologica, 2010. **120**(5): p. 567-584.
28. Davis, M.E. *Epidemiology and overview of gliomas*. in *Seminars in oncology nursing*. 2018. Elsevier.
29. Louis, D.N., et al., *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. Acta neuropathologica, 2007. **114**(2): p. 97-109.
30. Das, K.K., et al., *Pediatric glioblastoma: clinico-radiological profile and factors affecting the outcome*. Child's Nervous System, 2012. **28**(12): p. 2055-2062.
31. Krishnatry, R., et al., *Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: A population-based study*. Cancer, 2016. **122**(8): p. 1261-1269.
32. Yuile, P., et al., *Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables*. Journal of clinical neuroscience, 2006. **13**(7): p. 747-751.
33. Omuro, A. and L.M. DeAngelis, *Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review*. Jama, 2013. **310**(17): p. 1842-1850.
34. Wirsching, H.-G., E. Galanis, and M. Weller, *Glioblastoma*. Handbook of clinical neurology, 2016. **134**: p. 381-397.
35. Schultz, S., et al., *Fine needle aspiration diagnosis of extracranial glioblastoma multiforme: Case report and review of the literature*. Cytojournal, 2005. **2**: p. 19.
36. Rickert, C.H., et al., *Glioblastoma with Adipocyte-Like Tumor Cell Differentiation—Histological and Molecular Features of a Rare Differentiation Pattern*. Brain pathology, 2009. **19**(3): p. 431-438.
37. Aamir, S. and A. Haque, *Morphological spectrum of vascular changes in glioblastoma multiforme*. Int J Pathol, 2006. **4**: p. 14-18.
38. Brat, D.J., et al., *Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population*. Cancer research, 2004. **64**(3): p. 920-927.
39. Wilhelmsson, U., et al., *Loss of GFAP expression in high-grade astrocytomas does not contribute to tumor development or progression*. Oncogene, 2003. **22**(22): p. 3407-3411.
40. Krakstad, C. and M. Chekenya, *Survival signalling and apoptosis resistance in glioblastomas: opportunities for targeted therapeutics*. Molecular cancer, 2010. **9**(1): p. 1-14.
41. Rasheed, B., et al., *Chromosome 10 deletion mapping in human gliomas: a common deletion region in 10q25*. Oncogene, 1995. **10**(11): p. 2243-2246.

42. Pelloski, C.E., et al., *YKL-40 expression is associated with poorer response to radiation and shorter overall survival in glioblastoma*. *Clinical Cancer Research*, 2005. **11**(9): p. 3326-3334.
43. Burger, P.C. and P. Kleihues, *Cytologic composition of the untreated glioblastoma with implications for evaluation of needle biopsies*. *Cancer*, 1989. **63**(10): p. 2014-2023.
44. Santosh, V., P. Sravya, and A. Arivazhagan, *Molecular Pathology of Glioblastoma-An Update*, in *Advances in Biology and Treatment of Glioblastoma*. 2017, Springer. p. 19-55.
45. Galldiks, N., et al., *PET Imaging of a Butterfly Glioblastoma*. *Clinical nuclear medicine*, 2010. **35**(1): p. 49-50.
46. Castro, B.A. and M.K. Aghi, *Getting more out of radiation therapy in glioblastoma*. 2014, Oxford University Press.
47. Buhl, R., et al., *Spinal drop metastases in recurrent glioblastoma multiforme*. *Acta neurochirurgica*, 1998. **140**(10): p. 1001-1005.
48. Kozak, K.R. and J.S. Moody, *Giant cell glioblastoma: a glioblastoma subtype with distinct epidemiology and superior prognosis*. *Neuro-oncology*, 2009. **11**(6): p. 833-841.
49. Kozak, K.R., A. Mahadevan, and J.S. Moody, *Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history, and factors associated with outcome*. *Neuro-oncology*, 2009. **11**(2): p. 183-191.
50. Ellison, D., B. Kleinschmidt-DeMasters, and S. Park, *Epithelioid glioblastoma*. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System, Revised 4t. France: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2016: p. 50.
51. Kondziolka, D., L.D. Lunsford, and A.J. Martinez, *Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma*. *Journal of neurosurgery*, 1993. **79**(4): p. 533-536.
52. Greene, G.M., et al., *Diagnostic yield in CT-guided stereotactic biopsy of gliomas*. *Journal of neurosurgery*, 1989. **71**(4): p. 494-497.
53. Rutka, J.T., et al., *Role of glial filaments in cells and tumors of glial origin: a review*. *Journal of neurosurgery*, 1997. **87**(3): p. 420-430.
54. Kros, J.M., et al., *Proliferation of gemistocytic cells and glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive oligodendroglial cells in gliomas: a MIB-1/GFAP double labeling study*. *Acta neuropathologica*, 1995. **91**(1): p. 99-103.
55. Mrugala, M.M., *Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective*. *Discovery medicine*, 2013. **15**(83): p. 221-230.
56. Norden, A.D. and P.Y. Wen, *Glioma therapy in adults*. *The neurologist*, 2006. **12**(6): p. 279-292.
57. Delgado-López, P. and E. Corrales-García, *Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities*. *Clinical and Translational Oncology*, 2016. **18**(11): p. 1062-1071.
58. Lacroix, M., et al., *A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival*. *Journal of neurosurgery*, 2001. **95**(2): p. 190-198.
59. Chaichana, K.L., et al., *Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival*. *Journal of neurosurgery*, 2013. **118**(4): p. 812-820.
60. Chaichana, K.L., et al., *Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma*. *Neuro-oncology*, 2014. **16**(1): p. 113-122.
61. Beiko, J., et al., *IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection*. *Neuro-oncology*, 2014. **16**(1): p. 81-91.

62. Lukas, R.V., et al., *Newly diagnosed glioblastoma: a review on clinical management*. Oncology (Williston Park, NY), 2019. **33**(3): p. 91.
63. Stummer, W., et al., *Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial*. The lancet oncology, 2006. **7**(5): p. 392-401.
64. Catapano, G., et al., *Fluorescein-guided surgery for high-grade glioma resection: an intraoperative "contrast-enhancer"*. World neurosurgery, 2017. **104**: p. 239-247.
65. Scott, J., et al., *Effectiveness of radiotherapy for elderly patients with glioblastoma*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2011. **81**(1): p. 206-210.
66. Chang, E.L., et al., *Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2007. **68**(1): p. 144-150.
67. Han, S.J., et al., *Impact of timing of concurrent chemoradiation for newly diagnosed glioblastoma: a critical review of current evidence*. Neurosurgery, 2015. **62**(CN_suppl_1): p. 160-165.
68. Keime-Guibert, F., et al., *Radiotherapy for glioblastoma in the elderly*. New england journal of medicine, 2007. **356**(15): p. 1527-1535.
69. Oncology, N., *Dose-escalated photon IMRT or proton beam radiation therapy versus standard-dose radiation therapy and temozolomide in treating patients with newly diagnosed glioblastoma*. ClinicalTrials.gov, 2018.
70. Iacob, G. and E.B. Dinca, *Current data and strategy in glioblastoma multiforme*. Journal of medicine and life, 2009. **2**(4): p. 386.
71. Friedman, H.S., et al., *Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma*. J clin oncol, 2009. **27**(28): p. 4733-4740.
72. Bahadur, S., et al., *Current promising treatment strategy for glioblastoma multiform: A review*. Oncology reviews, 2019. **13**(2).
73. Reardon, D.A. and P.Y. Wen, *Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents*. The oncologist, 2006. **11**(2): p. 152-164.
74. Egemen, E. and I. Solaroglu, *Anatomy of cerebral veins and dural sinuses*, in *Primer on cerebrovascular diseases*. 2017, Elsevier. p. 32-36.
75. Rhoton Jr, A.L., *The cerebral veins*. Neurosurgery, 2002. **51**(suppl_4): p. S1-159-S1-205.
76. Alper, F., et al., *Importance of anatomical asymmetries of transverse sinuses: an MR venographic study*. Cerebrovascular Diseases, 2004. **18**(3): p. 236-239.