

T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Nöroşirürji Anabilim Dalı

**MENİNGİOMALARIN BİYOLOJİK DAVRANIŞINI
BELİRLEMEDE PROLİFERATİF İŞARETLEYİCİLER VE
APOPTOTİK İŞARETLEYİCİ İLE KLİNİKORADYOLOJİK
BULGULARIN KALİTATİF-SEMİKANTİTATİF OLARAK
HİSTOPATOLOJİK TİPLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. B. Tunç ÖKTENOĞLU

İSTANBUL - 1997

İÇİNDEKİLER

SAYFA

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ.....	3
2.2. MENİNGİOMA PATOLOJİSİ.....	7
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	14
2.4. ETYOLOJİ.....	15
2.5. RADYOLOJİ	22
2.6. KLİNİK	27
2.7. HÜCRE SİKLUSU.....	31
2.8. PROLİFERATİF İŞARETLEYİCİLER.....	33
2.8.1. ARGYROPHILIC NUCLEOLAR ORGANIZER REGION (AgNOR).....	34
2.8.2. FLOW SİTOMETRİ.....	36
2.8.3. Ki-67 İMMÜNHİSTOKİMYASI.....	37
2.8.4. ANTIAPOPTOTİK İŞARETLEYİCİ, Bcl-2.....	38
III. MATERYAL VE METOD.....	39
3.1. MATERYAL	39
3.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	39
3.3. AgNOR BOYAMASI VE DEĞERLENDİRMESİ.....	39
3.4. FLOW SİTOMETRİ DEĞERLENDİRMESİ.....	41
3.5. Ki-67 İMMÜNHİSTOKİMYASI VE DEĞERLENDİRMESİ.....	44

3.6.Bcl-2 İMMUHİSTOKİMYASI VE DEĞERLENDİRMESİ	45
3.7.RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	47
3.8.KLİNİK DEĞERLENDİRME.....	49
3.9.İSTATİKSEL YÖNTEMLER.....	49
IV. BULGULAR	50
4.1. HİSTOPATOLOJİ	50
4.2. AgNOR BOYAMA SONUÇLARI.....	50
4.3.Ki-67 İMMUNHİSTOKİMYASI SONUÇLARI.....	52
4.4.FLOW-SİTOMETRİ SONUÇLARI	53
4.5.Bcl-2 İMMUNHİSTOKİMYASI SONUÇLARI.....	54
4.6.RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI	55
4.7.KLİNİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI.....	57
4.8.İSTATİSTİK ÇALIŞMA SONUÇLARI.....	58
V. TARTIŞMA.....	63
VI. SONUÇ	63
VII. ÖZET.....	64
VI. KAYNAKLAR	66

I. GİRİŞ VE AMAÇ

İntrakranial meningiomalar, meninkslerdeki “araknoid cap” hücrelerinden gelişen, benign karakterli primer beyin tümörleridir (60). Meningiomalar non-gliyal primer beyin tümörleri ve intrakranial-ekstraaksiyel yerleşimli primer beyin tümörleri içerisinde en sık görülenidir (136). Tüm primer intrakranial tümörlerin içerisinde bulunma oranı, çeşitli serilerde % 15-20 arasında bildirilmektedir. Literatürdeki en büyük 6 serinin (35,43,89,115,134,136) ortalaması alındığında intrakranial meningiomaların tüm intrakranial tümörlerin % 20’sini oluşturduğu saptanmıştır (3).

Meningiomalar, çeşitli morfolojik yapıları, heterojen biyolojik davranışları, değişik nöroradyolojik özellikleri ve farklı klinik özellikleri nedeniyle, sinir sisteminin hastalıklarıyla uğraşan disiplinlerin önemli araştırma konularından birisi olmuştur.

İntrakranial meningiomalarda total cerrahi rezeksiyon sonrası %10-26 (5,100) arasında değişen rekürrens oranları göstermeleri ve çok nadiren metastaz yapmaları, bu tümörlerin klinik seyirlerini ve tedavi programlarını belirleyebilecek parametreler hakkında aydınlatıcı bilgi edinme zorunluluğu doğurmuştur (98,112,135).

Agresif potansiyele sahip meningiomaların tedavilerinin programlanmalarında, cerrahi rezeksiyon sonrası ek olarak radyoterapi ve/veya hormon tedavisi gündeme gelmektedir. (15,19,59,70,79,83,90).

Bu nedenle, günümüzde etkin tedavi modelini geliştirebilmek için tüm çabalar cerrahi rezeksiyon sonrası rekürrens ve progresyon potansiyeline sahip meningioma gruplarının belirlenebilmesine yönelmiştir. Bugün klasik immün- histokimya teknikleri düzeyinde bazı parametrelerin belirlenmesinin yanında ileri teknolojiler kullanılarak yapılan hücre morfolojisi ve DNA analizleri ile sonuca ulaşılmaya çalışılmaktadır (17,19,23,33,37,50,53,83,91,111).

Bu çalışmada, intrakranial meningiomaların biyolojik davranışlarını belirlemek amacıyla proliferatif işaretleyiciler ; AgNOR, Ki-67 ile antiapoptotik işaretleyici; Bcl-2 ve bir DNA analiz yöntemi olan flow-sitometri değerlendirmelerinin sonuçları, histopatolojik evreleme ve kliniko-radyolojik özellikler ile karşılaştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

2 1. EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ

Meninks 3 değişik tabakadan oluşur; Dura mater, araknoid ve pia mater (46) (Şekil 1). Gestasyonel dönemin 22.-24. günlerinde, gelişmekte olan nöral tübüler yapıyı nöral krest orijinli monoselüler bir tabaka sarar. Bu monoselüler yapı ilerleyen dönemde pia materi meydana getirir. 33.-41. günler arasında tüm santral sinir sistemi, mezankimal hücrelerin oluşturduğu birden fazla tabakalı bir yapı ile çevrelenir. Bu yapı daha sonra araknoid ve dura materi meydana getirir (108).

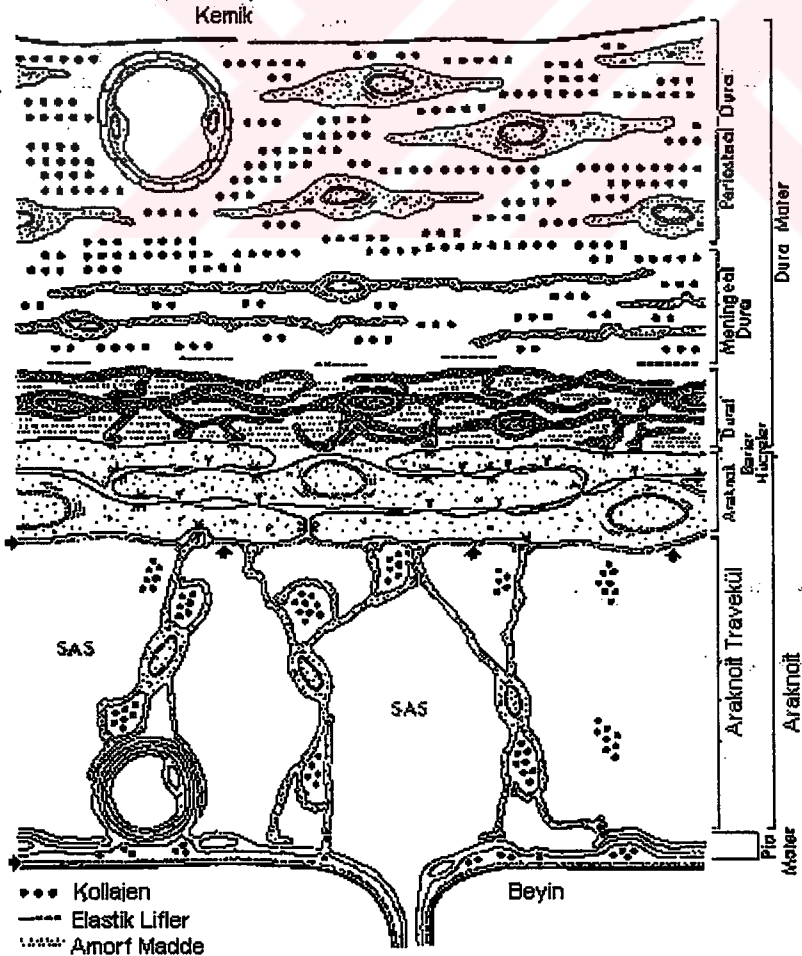
Dura materin endosteal ve fibroz tabakaları vardır. Endosteal tabaka periost olarak fonksiyon görür ve damardan zengindir. Falks ve tentoryum dışında genellikle endosteal tabakaya yapışık olarak izlenen fibroz tabaka ise damardan fakir olup , internal yüzeyi mezodermal orijinli tek katlı yassı epital ile döşelidir.

Araknoid membran 2 grup hücre içerir. İlk subgrup hücre topluluğu duraya çok yakın lokalizasyonlu olup, araknoid bariyer hücrelerce oluşturulan bir membrandır. Diğer subgrup hücre grubu ise araknoid trabeküller içerir ve pia matere bağlanmak için subaraknoid mesafede köprü gibi yer alır. Araknoid membran avasküler bir yapıdır. Membran ve trabeküller ince kollagen ve elastik lifler içerir ve tüm yüzeyler basit yassı epitel ile örtülüdür.

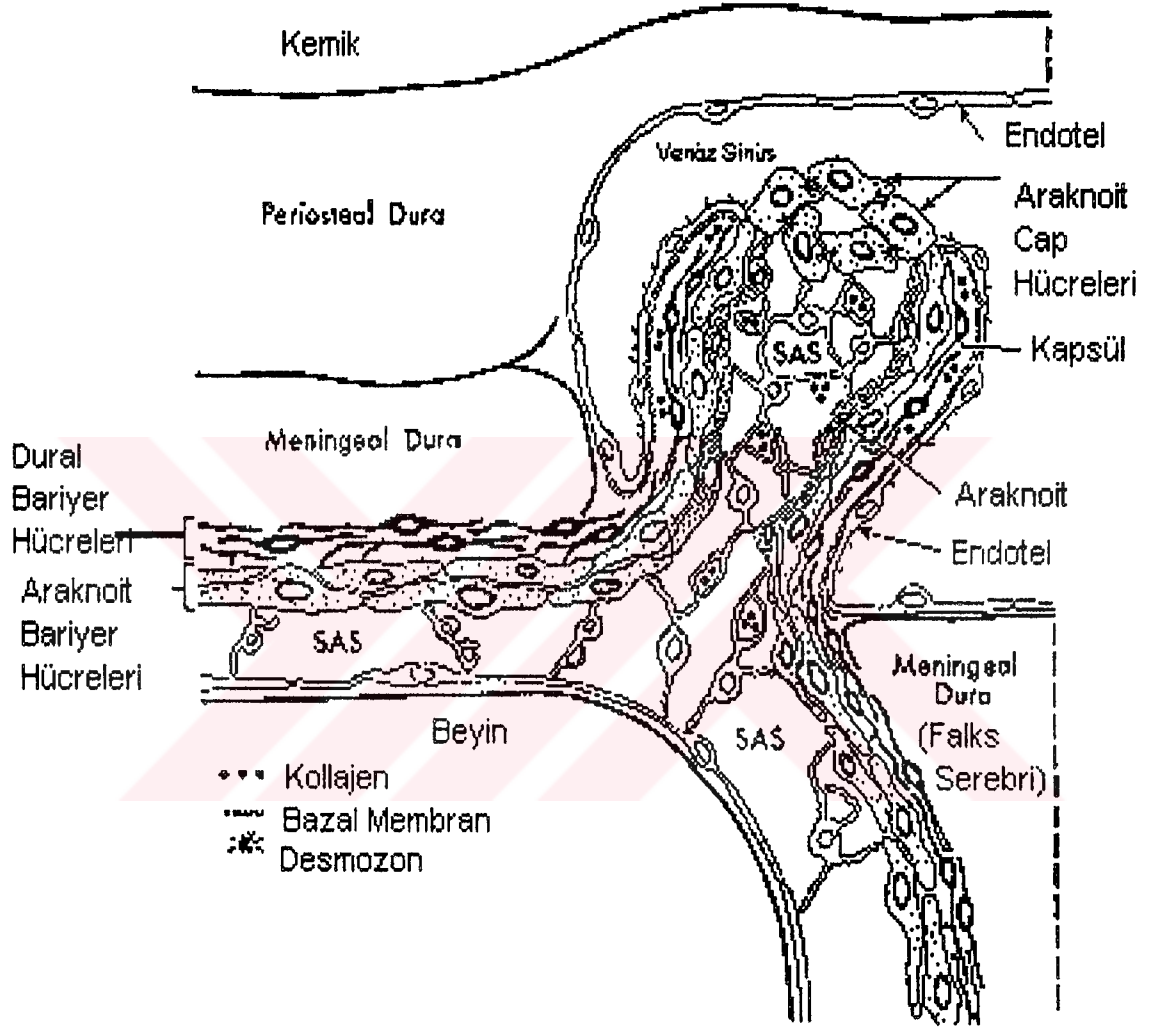
Beyin omurilik sıvısı (BOS) büyük oranda araknoid villus adı verilen özel araknoidal yapılarca emilir. Araknoid villuslar yer yer venöz sinüs içine protrüde olurlar. Venöz endotelium, araknoid granülasyonlarla tümüyle veya kısmen kontakt kurar. Kısmen venöz endotelium ile ilişkili olan araknoid villuslar damardan zengin olup "araknoid cap" hücreleri adını alır (Şekil 2).

Pia mater hemen beyin dokusunun üzerinde yer alan, kollajen ve elastik liflerden oluşan, dış yüzeyi tek katlı yassı epitel ile döşeli bir yapıdır. Tela koroidea ve koroid pleksusda da benzer bir embriyogenez ve histoloji izlenir (46,74,).

Şekil 1.



Şekil 2.



2.2. MENİNGİOMA PATOLOJİSİ

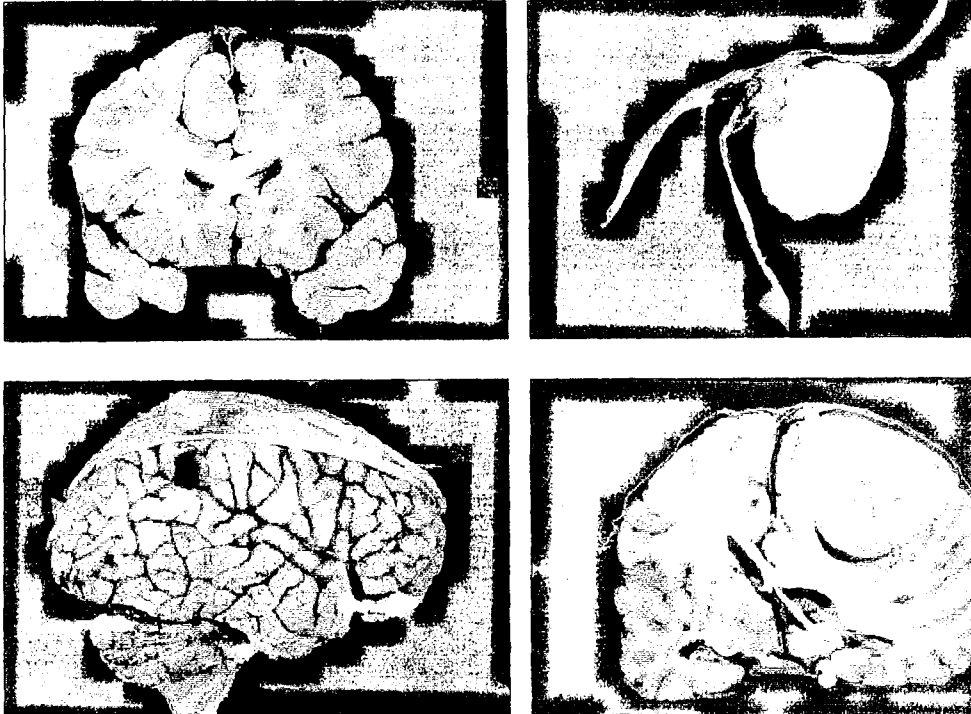
1993 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün yayınladığı santral sinir sistemi tümörleri klasifikasyonunda (67, 135) meninks tümörleri iki büyük gruba ayrılır;

1. Meningotelial (veya “araknoid cap”) hücrelerden gelişenler, meningioma olarak adlandırılır.
2. Mezenkimal, non-meningotelial hücrelerden gelişen tümörler.

Resim 1:



Resim 2: Meningioma Makroskopik görünüm



Makroskopik özellikler

Meningiomanın en karakteristik ve diagnostik bulgusu duraya fokal yapışıklık göstermesidir. İntrakranial meningiomalarda iki çeşit büyüme tarzı gözlenir; a) globüler b) en-plaque. Tümör genellikle globüler, kapsüllü yapıda olup, subdural mesafeden içeri doğru projekte olarak, altındaki beyin parankimini invaze etmeden (malign form hariç) kompresyona neden olur (60). Kural olarak pia materden kolaylıkla ayrılır. Dura ve dural sinüslere invazyon sık görülür. Taze dokunun kesi yüzeyi vaskülarizasyona bağlı olarak soluk ve yarı transparan görünümünden, koyu kırmızı-kahverenkli görünüme kadar değişebilmektedir. Özellikle büyük hacimli tümörlerde çevrede yoğun ödem görülür (60). Tümörün kumlu görünümü psammom cisimciklerinden zengin yapıda olduğunu gösterir. Angiomatöz varyantlarda vasküler ağ görülebilir (60).

Hemoraji nadiren saptanır ve en fazla kanama eğilimi muhtemelen birçok anormal kan damarı içerdiği için angiomatöz meningiomada görülür. İntraventriküler meningiomalarda kanama eğilimi gösterirler (47).

Nekroz genellikle bulunmaz.

Nadiren intrakranial meningiomalar diffüz halı şeklinde gelişim gösterip, dural yüzeyi örterler. Bu özel yapıdaki meningioma "en - plaque meningioma" adı verilmiştir. (19,60)

Makroskopik bulgular arasında nadiren massif kalsifikasyon, kemik veya kıkırdak foküsünün olması, kist formasyonu gösterilmiştir(60)

Mikroskopik özellikler

Benign meningiomalar 11 değişik histolojik varyanta sahiptirler. Epiteyal özelliklerin yoğun olduğu *meningotelyamatöz*, *mikrokistik*, *sekretuar* ve *berrak hücreli tiplerin* yanısıra spektrumun mezankimal özelliklerin yoğun bulunduğu tarafında *fibröz* ve *metaplastik* meningiomalar yer alır (19,94).

Transizyonel meningioma ise histolojik özellikleri nedeniyle bu iki uç arasında bulunur (19,94).

Meningiomaların büyük kısmında bulunan kalkosferitlerin yoğun olarak bulunduğu tip, *psammomatöz meningioma* olarak adlandırılır. Bu tip meningioma genellikle spinal ve orbital meninkslerde görülür ve sessiz seyrederek (19,112).

Angiomatöz meningioma sinüzoid veya kapiller düzeyde zengin vasküler ağ içeren tümördür (94).

Mikrokistik meningioma ilk kez 1956'da Masson (106) tarafından tanımlanmıştır. Bazen makroskopik olarak da kistik yapı izlenen bu tip tümörlerde ekstraselüler sıvı birikimi nedeniyle vakuoler mikrokistik bir düzen vardır.

Sekratuar meningioma, ilk kez 1961'de Kepes (106) tarafından tanımlanmıştır. Genellikle meningotelial meningiomaların bir kısmında intra- ve ekstraselluler PAS pozitif, eozinofilik hyalen inklüzyonlarının bulunması ile karakterizedir (4, 12, 19, 40, 68, 106, 112).

İmmün-histokimyasal olarak sitokeratin, CEA, EMA, α -1 antitripsin, IgA ve IgM ile pozitif boyanması epitelial diferansiasyonu desteklemektedir (4,40,112).

Berrak hücreli meningioma , glikojen birikimi nedeniyle berrak sitoplazmalı poligonal hücrelerin tabakalar halinde olduğu bir formdur (12,106).

Kordoid meningiomalar lobuler yapısı, mukopolisakkarit içeriği ile kordomaya benzer. Özellikle beyin dokusuna doğru uzanan yoğun lenfoplazmositoid infiltrasyon ile karakterizedir (12,106).

Lenfoplazmositoid meningioma genellikle genç hastalarda görülür ve altta yatan tümörü kaplayacak kadar yoğun lenfoplazmositoid reaksiyon ile karakterizedir. Russel cisimcikleri, germinal merkez formasyonu, amiloid depolanması görülen diğer histomorfolojik özelliklerdir.

Metaplastik meningioma' da ksantomatöz, miksoid, lipoblastik kondroblastik veya osteoblastik alanların yoğun olduğunu görmekteyiz (106,131).

DSÖ'nün tümör sınıflamasında yer alan *papiller meningioma*, genellikle gençlerde görülür ve agresif klinik seyir ile karakterizedir. Rekürrens oranı %70 ve metastaz yapma oranı %30'dur (42,76). Tümör dokusu, tipik meningiomada olduğu gibi çoğunlukla üniform hücrelerden oluşmuştur. Neoplastik hücreler kan damarları ile yakın ilişki içinde olup, perivasküler psödorozet oluştururlar. Mitoz genellikle saptanır. Bu özellikleri ile meningiomalarda malignite kriterlerinden birini oluşturmaktadır (60).

Histopatolojinin bu kadar çeşitliliğine karşın günümüzde biyolojik davranışları da göz önüne alındığında meningiomalar Scheithouer (112) tarafından;

- A. Tipik meningioma
- B. Atipik meningioma
- C. Malign meningioma

olarak üç ana grupta incelenmektedir.

Benign (Tipik, klasik) meningioma, en sık saptanan varyantdır. Rekürrens oranı %15-20 arasında olup cerrahi rezeksiyon ile rekürrens saptanması arasında geçen süre ortalama 5,5 yıldır. Çok nadiren metastaz yaparlar (%0.1) (27).

Postoperatif prognozu etkileyen en önemli faktör total eksizeyondur (27,56,57).

Atipik meningioma;

1. hiperselülerite
2. artmış mitoz
3. fokal nekroz

gibi atipik histolojik bulgulardan iki veya daha fazlasını içeren meningioma grubudur. Tüm meningiomaların içerisinde %1-10 arasında bir oranda olup yaklaşık %38-50'si cerrahi rezeksiyon sonrası ortalama 1.5-5 yılda rekürrens gösterirler. Yaklaşık %5 oranında metastaz yaparlar (37,60).

Anaplastik (malign) meningioma, meningioma malignansisindeki problem henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (66,76,121). İlk cerrahi rezeksiyon materyalinde "tipik meningioma" tanısı alan bir tümörün, rekürrens gösterdikten sonra yapılan tetkiklerinde "malign meningioma" olabildiği gösterilmiştir (34,66). Bugün aşağıdaki kriterlerden en az birini içeren dokular malign meningioma olarak adlandırılmaktadır;

1. beyin parenkimine invazyon
2. metastatik meningioma
3. malign histolojik bulgular; malign sitoloji, yüksek mitotik indeks, nekroz gösteren olgular
4. papiller meningioma

Günümüz nöropatoloji pratiğinde yaygın olarak kullanılan bu klasifikasyon sayesinde meningiomaların biyolojik davranışları ile histopatolojik tanıları arasında temel bir ilişki kurulmuştur (112).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Meningiomalar, tüm primer beyin tümörlerinin %20'sini oluşturan neoplazmlardır (3).

Genellikle orta yaşlarda ve belirgin olarak kadınlarda fazla görülür (5,24,27,34,35,56,83,100). Genel olarak erkek/kadın oranı ortalama 1/2'dir. (2/3 intrakranial meningioma, 1/10 intraspinal meningioma) (105).

Yıllık insidans oranı 1,85/100.000 olup, bu oran erkeklerde 1,16 ve kadınlarda 2,44/100.000 olarak bildirilmiştir (121). Meningioma görülme insidansı yaşla birlikte artar (24,125) ve 8.dekatten sonra düşer (125).

Meningiomalar çocukluk çağının nadir tümörlerinden olup bu dönemde görülen intrakranial tümörlerin %1-4 'ünü oluştururlar (100). Bebeklikte görülme insidansı çok düşük olup, tüm çocukluk çağı tümörleri ortalama, 6,5 yaşta görülürken, çocukluk çağı meningiomaları ortalama 11,6 yaşta görülür. Yetişkinde görülen meningiomalardan değişik bazı özellikleri vardır. Çocukluk çağında erkek/kadın oranı eşit iken, infantlarda belirgin olarak (%71) erkeklerde görülür. Yine erişkinlerde %1-5 oranında intraventriküler meningioma görülürken bu oran çocuklarda %11 olarak bildirilmiştir (125). Bu dönemde görülen meningiomaların malign karakterli olduğu ve genellikle papiller veya nonmeningotelyal tümörler içererisinde olan hemangioperisitoma varyantlarının olduğu bildirilmiştir (105,130).

2.4.ETYOLOJİ

Meningiomaların bir çoğunun oluşumunda, sorumlu tutulabilecek tek bir etken yoktur. Bir çoğunda etken multifaktöryel; çevresel ve/veya genetik faktörler olup, değişik meningiomalarda ayrı ayrı faktörler etken olabilir.

Olası etyolojik faktörler arasında kafa travması, virusler, yüksek doz ve düşük doz radyasyon, hormonlar ve genetik faktörler sayılabilir.

Kafa travması

Travmanın meningiomaya neden olabileceği günümüzde halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

İlk kez Cushing (34) 295 meningioma olgusundan, 93 (%32) tanesinde travma öyküsü olduğunu ve bunun bazı meningioma olgularının gelişiminde etken olabileceğini bildirdi. Ancak Annegers (6) yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada, belirgin kafa travması olan 2593 hastada, meningioma gelişme insidansında normal popülasyona oranla belirgin bir artış saptamadı. Yine Choi (24) kontrol grup oluşturarak yaptığı 24 olguluk bir çalışmada, kafa travmasının meningioma gelişme insidansını arttırmadığı sonucunu yayınladı.

Schiffer(113) ise daha önce kafa travması öyküsü olan ve kırık hattında gelişmiş 3 meningioma olgusu yayınladı.

Günümüzde bazı meningioma olgularında anamnezde kafa travması öyküsü olmasının, kafa travmasının ve yara iyileşmesinin henüz tam açıklığa kavuşturulamayan mekanizmalarla, meningioma oluşumunu indükleyebileceği kabul edilmektedir (14).

Radyasyon

Radyasyonun DNA üzerinde tek zincirli yeni bir bağ oluşturarak veya çift zincirli bağları kırarak mutajen etki gösterebildiğinin saptanmasından sonra, daha önce radyoterapi almış hastalarda tümör görülmesi ile ilgili korelasyona dönük bir çok çalışma yapılmıştır (3,100,132)

Radyasyonun indüklediği tümör tanısı koyabilmek için bazı kriterler vardır;

- 1-Tümörün radyasyon alanında olması
- 2-Radyasyona maruz kalınma zamanı ile tümör görülmesi arasında uzun zaman olması
- 3-Tümör ile daha önceki neoplasm arasında histolojik fark olması.

Bu kriterler kullanılarak bazı intrakranial meningiomaların, radyasyon ile indüklenmiş olduğu gösterilmiştir. Bu tümörler iki ayrı grupta incelenir. Birinci grupta kafa ve skalp dokusunun non-

neoplastik hastalıkları için uygulanan düşük doz radyasyon tedavisinden yıllar sonra meningioma oluşması, ikinci grupta ise kafa ve boynun neoplastik hastalıkları için uygulanan yüksek doz radyasyon tedavisinden yıllar sonra meningioma oluşması vardır.

Tinea capitis tedavisi için radyasyon uygulanan 11.000 çocukta meningioma gelişme oranının kontrol gruba göre 4 kez fazla olduğu gösterilmiştir (84).

Daha sonraki yıllarda, sellar ve parasellar lezyonlar için radyasyon uygulanmasından 23, 33 ve 9 yıl sonra temporal meningioma geliştiğini (88,95,122), serebellar radyoterapiden 12 yıl sonra posterior fossa meningiomunun geliştiğini (22) ve talamik glioma nedeniyle uygulanan radyoterapiden 11 yıl sonra intraserebral meningioma geliştiğini (10) bildiren yayınlar yapıldı.

Bugün, bu olgularda radyasyonun kromozomal delesyona neden olarak, supresor kontrolü ortadan kaldırdığı düşünülmektedir (14).

Virüsler

Bazı araştırmacılar meningiomada viral etyoloji konusunda çalışmalar yapmıştır. Papovavirüsün T antijeni bazı meningioma olgularında saptanmış, ancak kullanılan yöntem çok güvenli olmadığından kesin sonuç söylenmemiştir (11). Daha sonraki yıllarda çok daha güvenilir bir teknik olan "Southern blot analizi" ile 9 meningioma olgusundan iki tanesinde SV 40 virüs DNA'sı

saptandı ve yine güvenilir bir yöntem olan insitu hibridizasyon ile bu sonuç konfirme edildi.. Daha sonraki yıllarda BK virüs DNA'sı çalışmaya alınan meningioma olgularının %30'unda saptandı (52).

Tüm bu sonuçlar viral DNA yapısının veya ribonükleik asit yapısının meningioma dokusu içinde bulunabileceğini göstermiştir.

Rochlin ve Rosenblum(3) yaptıkları çalışmada, herpes virüslerinin büyük T antijenlerinin meningioma büyümesini indüklediğini gösterdiler.

Ancak bugün için halen virüslerin meningioma patofizyolojisindeki önemleri kesin olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Meningioma ve Reseptörler

Meningiomanın büyümesi hormonlarla ilişkili görünmektedir. Meningiomanın hamilelik sırasında veya menstrüel siklusun luteal fazında belirgin olması nadir olmayarak klinikte saptanan bulgudur(13). Hormonal çalışmalar, meningiomaların büyük kısmında progesteron veya östrojen reseptörlerinin olduğunu göstermiştir (21,54,79). İlk kez 1979'da Dannel(36) meningioma dokusunda östrojen reseptörlerini gösterdi. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda progesteron reseptörlerinin çok daha yoğun olarak bulunduğu gösterildi . Ancak hormonların etyopatogeneizde ve tedavide yeri olup olmadığı hala tartışmalı bir konudur. Ekstrakranial malignansilerle olan birliktelik özellikle meme

karsinomu ile, bazı olgu sunumlarında ve serilerde sunulmuştur(58,116), ancak daha yeni olan bilgiler bu ilişkiyi desteklememektedir.

Meningiomalarda çeşitli reseptör tiplerinin olması (steroid, peptiderjik, growth faktör ve aminerjik) meningiomaların çeşitli hormonların, nöropeptid ve nörotransmitterlerin hedefi olabileceğini düşündürmektedir. Östrojen ve progesteron bağlanma bölgelerine ek olarak, androjen ve glukokortikoid (75) reseptörleride meningiomalarda saptanmıştır.Maxwell (80) yaptığı çalışmada meningioma dokusunda östrojen reseptörüne ait mesenger ribonükleik asit(mRNA) saptayamazken, progesteron reseptör mRNA'sının %88 oranında ve androjen reseptör mRNA'sının %66 oranında bulunduğunu gösterdi.

Peptiderjik reseptörlere bağlanan; somatostatin (101), kolesistokinin (78) ve nörotensin (77) adlı peptidlerin meningioma proliferasyonuna etkileri halen bilinmemektedir. Meningioma dokusunda saptanan çeşitli growth faktör reseptörleri ile bu reseptörlere bağlanan epidermal growth faktör (EGF) (119), insülin-like growth faktör (IGF) (71) ve platelet derived growth faktörün (PDGF) (128), meningioma doku kültürlerinde, meningioma proliferasyonunu stimule etkileri saptanmıştır(129). Son yıllarda meningioma dokusunda aminerjik bir reseptör olan dopamin D1 reseptörü saptanmıştır.

Meningioma ve moleküler genetik.

Son 10 yılda meningioma sitogenetiği üzerine bir çok çalışma yapıldı. Bu çalışmalarda 22. kromozomun uzun kolundaki genetik materyalin kaybı olguların %72'sinde gösterildi (22 monosomi). Günümüzde bu bulgunun meningioma gelişiminde önemli bir etken faktör olduğu düşünülmektedir (25,48). Kromozom haritalama çalışmaları, meningioma geninin myoglobin bölgesi ile c-sis proto-onkojen bölgesi arasında olduğunu göstermiştir (103). Eksik olan genetik bölge "tümör supresör geni", "ressesif onkojen", "anti-onkojen" gibi değişik şekilde adlandırılmış olup, genel olarak kabul edilen düşünce tarzı, bu eksik genetik bilginin görevinin hücrenin bölünerek çoğalmasını durdurması olduğudur. Gelişim sırasında bu genin bir kopyasının kaybolması durumunda, ikinci kopya herhangi bir zamanda kaybolabilir veya mutasyona uğrayarak değişebilir ve sonuçta hücrenin kontrol dışı büyümesi başlar (82).

Meningioma oluşumuna neden olan en belirgin genetik durum bilateral akustik nörinomdur (Tip 2 nörofibromatozis)(26,103).

Bu tanıya sahip hastalarda 22. kromozomun bir bölümü yoktur ve böyle hastalarda multiple meningioma ve multiple nörofibromlar görülebilir.

Meme kanserli bazı hastalarda 22 kromozomda eksiklik saptanmıştır ve bu bulgu meme kanseri ile meningioma arasındaki ilişkiyi östrojen etkisinden daha iyi açıklamaktadır(73).

2.5.RADYOLOJİ

Direkt Grafi

Meningiomanın direkt X-Ray tetkiklerinde özellikle hiperostozis, genişlemiş vasküler kanallar ve kalsifikasyon karakteristik bulgular olup değişen insidans ve belirginlikte bulunması (özellikle birlikte bulunmaları) tanı açısından oldukça önemlidir (49,93).

Meningioma, fokal hiperostozisin en sık nedenidir. Direkt grafide en sık %38-61 oranında (127) hiperostozis saptanır. Hiperostoziste başlangıçta iç tabuladan başlayan ve daha sonra diploik mesafe ve dış tabulaya yayılan kalınlaşma ve artmış dansite saptanır. Planum sfenoidalenin tutulduğu durumda, kemik yapının kalınlaşması ve yukarı konveks hale gelmesi ile, hemen hemen patognomonik bir bulgu olan "blistering" meydana gelir (49).

Hiperostozisin kesin nedeni belirsizdir. Kemik yapının direkt meningioma ile tutulması buna neden olabileceği gibi, direkt tümör yayılımının olmadığı kemik yapılarda da hiperostoz görülebilir (93).

Belirginleşmiş vasküler kanallar düz grafide ikinci olarak en sık saptanan bulgudur. Tipik olarak hipervasküler olan tümör dokusu, genellikle kanlanmasını dural dallardan alır. Bu arterlerin genişlemesi iç tabuladaki olukların genişlemesine ve direkt grafide görülmesine neden olur (92). Bu bulgu genellikle middle

meningeal arter ile beslenen konveksite meningiomalarında saptanır.

Kalsifikasyon daha nadir saptanan ve en non-spesifik olan bulgudur. Ortalama %3-18 arasında saptanır(93).

Bu bulguların dışında daha nadir olarak kemik erozyonu ve tümöral kalsifikasyon saptanabilir(92).

Anjiografi

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkik yöntemlerinin kullanıma girmesinden önce anjiografi meningioma teşhisinde kullanılan en önemli nöroradyolojik tetkik yöntemi idi (92). Günümüzde operasyon planlanmasında, besleyici arterlerin büyüklüğü ve lokalizasyonu, venöz drenajın şekli, tümörün vaskülaritesi ve tümör ile önemli komşu vasküler yapılar (internal karotit arter veya superior sagittal sinüs gibi) arasındaki ilişkinin gösterilebilmesi ile anjiografi önemli rol oynar.

Meningioma için patognomonik anjiografi bulgusu olmayıp bazı tipik bulgular gösterilmiştir (92):

- 1.Meningiomanın, tümör çevresindeki meninksleri besleyen meningeal arterlerle beslenmesi
- 2.Uzamış vasküler dolma görülmesi
- 3.Uzamış venöz drenaj görülmesi

4. Besleyici damarların tümör içine girmesi ile düzgün halkasal görünüm olması
5. Her besleyici damarın selektif anjiyografisi ile tümörün kısmi dolması
6. En-plaque meningiomalarının genellikle zayıf vaskülerize olmaları .

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)

Kontrastsız BBT tetkiklerinde meningioma keskin sınırlı yuvarlak veya lobüle şekilli ve tipik olarak çevre beyin dokusuna göre hafif hiperdens (%70-75), isodens (%25) veya %1-5 arasında hipodens olarak saptanır (127). Kalsifikasyon %20-25 oranında görülür ve diffüz veya fokal olabilir.

Meningiomalar genellikle homojen ve yoğun olarak kontrast tutarlar. Tümör sınırı genellikle belirgin olup, geniş bir tabanla kemik veya duraya oturmuş görülür.

%10-15 arasında halkasal kontrast tutma, hemoraji, kist oluşumu veya metaplastik değişiklikler gibi atipik bulgular saptanır. Periferik ödem %60 görülür(97,127).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

T1 ağırlıklı MRG tetkikinde meningiomalar gri-cevhere göre %60 isointans, %30 hafif hipointans görülürler. Proton dansitede ve T2

ağırlıklı incelemede %50 isointans, veya %40 orta derecede hiperintans görülür (133).

Meningioma çevresinde genellikle beyin parankimi ile tümör sınırını belirleyen bir BOS birikimi vardır.

Hemen hemen tüm meningiomalar yoğun olarak kontrast tutarlar (92).

Rutin MRG inceleme yönteminde, incelemenin 3 ayrı anatomik planda yapılabilmesi, kemik artefaktının olmaması ve doku rezolüsyonunun BBT'den daha yüksek olması, tümör lokalizasyonunu ve etraf dokular ile ilişkisini belirgin olarak ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmalarda kontrast tutma oranı, çevresel ödem veya tümör büyüklüğü ile histolojik alt grup arasında korelasyon kurulamamıştır .Ancak bu konuda araştırmalar sürdürülmektedir.

%60 meningiomada çevre dural yapının kalınlaştığı ve kontrast tuttuğu görülür buna "dural tail" adı verilir. "Dural tail" meningioma için spesifik olmayıp, yüksek oranda belirleyici bir bulgudur (133).

MRG tekniği ile yapılan anjiyografi incelemesi konvansiyonel anjiyografi tekniğine göre noninvazif bir yöntem olması ve özellikle tümör dokusunun venöz sinüsleri infiltrasyonunu göstermesi, hastanın operasyon öncesinde değerlendirilmesinde önemli bir seçenek oluşturmaktadır (133).

2.6.KLİNİK

İntrakranial meningiomaların klinik özellikleri tümörün lokalizasyonuna göre değişmektedir. İntrakranial meningiomalarının lokalizasyonları değişik serilerde değişik oranlarda bildirilmiştir (3,63,134,).

Tablo 2: 193 olgunun BBT ile yapılan değerlendirmesi (3).

-Konveksite	%34
-Parasagital	%22
-Sfenoid Kanat	%17
-Lateral Ventrikül	%5
-Serebellar konveksite	%5
-Tentorium	%4
-Tüberkülom Sella	%3
-İntraorbital	%2
-Serebellar-pontin açığı	%2
-Olfaktor oluk	%3
-Forama magnum	%1
-Klivus	%1

Konveksite, parasagital meningiomaları klinik belirti olarak çoğunlukla epilepsi ve fokal nörolojik defisit gösterirler.

Olfaktor oluk meningiomaları "cribriform plate" orijinli olup, belirti verene kadar oldukça büyük hacme ulaşır. Anosmi görülebilir, ancak çoğunlukla artmış kafa içi basınç belirtileri klinik tabloya hakimdir. Tümör hacmi çok büyüdüğünde optik sinir ve

kiazmaya olan bası ile görme alanı defekti gelişebilir. Yine nadiren kişilik değişiklikleri saptanabilir.

Sfenoid kanat meningiomaları üçe ayrılırlar; dış, orta ve iç sfenoid kanat meningiomaları. Dış sfenoid kanat meningiomu büyük boyuta ulaştıktan sonra epilepsi, fokal güçsüzlük ve solda ise disfazi gibi belirtiler verir. "En plaque" şekilde gelişme nadir olup ve hiperostoz, eksoftalmoz ve temporal beyin dokusunda ödem ile birlikte görülür.

Orta sfenoid kanat meningiomaları genellikle erken dönemde optik sinir basısı yapmaları nedeniyle ünilateral görme kaybına neden olur. Kavernöz sinüsü tutabilir, okülomotor felcine ve fasyal duyarlılığa neden olurlar. Tümör hacminin büyüdüğü durumlarda bir tarafta optik atrofi, karşı tarafta papil ödem ile karakterize Foster-Kennedy sendromu ortaya çıkar.

İç sfenoid kanat meningiomaları karotit artere genellikle yapışıklık gösterir .

Posterior Fossa Meningiomaları petrosal, klival, foramen magnum ve serebellar hemisfer konveksitesi kaynaklı olabilir. Genellikle posterior fossa lezyonlarına ait bulgular saptanır.

Intraventriküler meningiomalar sıklıkla sol lateral ventrikülde görülür . Artmış kafa içi basınç belirtileri klinik tabloya hakimdir.

Intraorbital meningiomalar görme keskinliğinde azalma ve optik atrofiye neden olurlar. En sık saptanan bulgular, ağrısız, ilerleyici görme kaybı ve proptozis gelişmesidir.

Meningiomaların tek küratif tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon derecesi daha sonraki klinik gidişi etkileyen en önemli parametredir. Bu nedenle tümör dokusu ile birlikte etkilenmiş duranın ve kemik yapısında eksizyonu yapılmaktadır (114).

1957'de Simpson (120) cerrahi rezeksiyonu sınıfladı (Tablo 3).

Tablo 3 Simpson Evrelemesi

<i>Evre 1</i>	Makroskopik olarak total tümör eksizyonu ile birlikte, tümörün yapıştığı duranın ve anormal görünümlü kemik yapıların da eksizyonu
<i>Evre 2</i>	Makroskopik olarak total tümör eksizyonu ile dural yapışıklıkların koagülasyonu
<i>Evre 3</i>	Intradural tümörün total eksizyonu
<i>Evre 4</i>	Tümörün subtotal eksizyonu
<i>Evre 5</i>	Tümörün sadece dekompresedilmesi

Pertuiset (96) cerrahi mortalite oranını %7 olarak yayınladı. Jan (55) %14.3, Jääskelainen (56) ise %7 mortalite oranı olduğunu bildirdiler. Preop dönemde Karnofsky skorunun <50 olduğu, epilepsi dışında bulguları olan, 70 yaşın üstünde, subtotal tümör eksizyonu yapılan hastalarda cerrahi mortalite oranı yükselmektedir. Postoperatif erken dönemde, intrakranial hematoma ve pulmoner emboli yine mortalite oranlarını arttırmaktadır (64).

Meningioma rekürrensi, meningeoma cerrahisinin uzun dönem komplikasyonu olarak kabul edilir (57,81).

Total eksizyon, yaş ve patolojik bulgular rekürrensi belirlemede önemlidir (14).

Anatomik lokalizasyon, cerrahi rezeksiyonun sınırını etkileyen en önemli parametredir. Sfenoid kanat meningeomaları gibi total eksizyonun zor olduğu durumlarda rekürrens oranı artmaktadır .

Simpson (120) 10 yıllık izlemde:

Evre 1 cerrahi uygulanan olguların % 9'unda,

Evre 2 cerrahi uygulanan olguların % 19'unda,

Evre 3 cerrahi uygulanan olguların %29'unda,

Evre 4 cerrahi uygulanan olguların % 40'ında rekürrens olduğunu bildirdi.

Meningioma rekürrensini belirleyen bir diğer önemli parametre histomorfolojidir. Dura veya beyin dokusu invazyonunun görüldüğü olgularda rekürrens oranı yükselmektedir (62,66).

Histolojik olarak benign meningiomalarda 5 yılda %3, 25 yılda %21 rekürrens olduğu saptanırken, atipik meningiomalarda 5 yılda %38-50 ve malign meningiomalarda 5 yılda %78 rekürrens olduğu saptanmıştır (37, 60).

40 yaş altındaki hastalarda rekürrens daha sık görülmektedir (62).

Cerrahi tedaviye ek olarak günümüzde özellikle radyoterapi uygulanmaktadır (45).

Radyoterapi;

- 1-Malign meningiomalarda cerrahi tedavi sonrası
- 2- Rekürrens beklediği subtotal cerrahi sonrası
- 3- Birden fazla rekürrens göstermiş ve bir daha cerrahi tedavinin riskli olacağı bilinen hastalarda,
- 4- Opere edilemeyen ve ilerleyici bulguları olan hastalarda tedavi seçeneği oluşturmaktadır (45).

Bazı çalışmalarda hormon preparatları cerrahi tedaviye ek olarak kullanılmaktadır. Grunberg (44) bir progesteron reseptör antagonisti olan RU-486 ile yaptığı çalışmada rekürren meningiomaların 1/3'de tümör büyümesinin durduğunu gösterdi.

2.7.HÜCRE SIKLUSU

Özenli çalışmalar hücre siklusunun başlıca 2 evreye ayrılabilceğini ortaya koymuştur (124).

1-Mitoz; Hücre bölünmesinin görünür belirtisidir

a-Profaz evresi: nükleus kromatininin giderek spiralleşerek belirgin olması ve sentriollerin ayrılarak hücrenin farklı uçlarına göç etmeleri

b-Metefaz evresi: nükleus zarının ve nükleolusun kaybolması

c-Anafaz evresi: eş kromatidlerin ayrılarak hücrenin farklı kutuplarına doğru hareket etmeleri, hücre bölünmesinin başlangıcı

d- Telofaz evresi: Bölünen hücrelerde nükleusların yeniden görülmesi

2-İnterfaz; bölünmeyen, istirahat evresindeki hücre.

a- G1 evresi

b- S evresi

c- G2 evresi

a-G1 evresi (sentez öncesi): Hücre hacmi mitozla yarı yarıya azaldığı için bu evrede RNA ve protein sentezi yapılır. Böylece

hücrenin normal ölçülerine ulaşması sağlanır ve hücre, DNA sentezi için hazırlanır.

b. S evresi (DNA sentezi): DNA ve sentriollerin sentez ve replikasyonu bu evrede yapılır.

c. G2 evresi (DNA duplikasyonu sonrası) Bu evrede, mitoz evrelerinde kullanılacak olan enerjinin üretimi, ve toplanmasının yanısıra mikrotubuluslarda tubulin sentezi yapılır.

Hücre siklusundaki bu iki evre dışında bölünmeyen hücrelerde, hücre siklusunun aktiviteleri geçici veya sürekli olarak ertelenebilir. Bu hücrelerin G0 evresinde olduğu kabul edilir.

2.8.PROLİFERATİF İŞARETLEYİCİLER

Hücrenin proliferasyon kapasitesini belirlemek için standart histolojik metot olarak mitotik indeks kullanılır.

Ancak mitoz evresindeki hücreler tüm proliferasyon evrelerindeki hücrelerin çok küçük bir bölümünü oluştururlar. Çeşitli hücrelerin siklus evrelerinin sürelerinin değişkenlik göstermesi nedeniyle sadece mitotik indeksi belirleyerek tüm proliferasyon olan hücreler hakkında bilgi edinmek çok güvenilir bir metot değildir (136). Bu nedenle yeni bazı proliferatif işaretleyiciler (Flow - sitometri, AgNOR, Ki-67, PCNA, BUDR gibi) hücre proliferasyonunu belirleyebilmek amacı ile kullanılmıştır (117,118,126).

2.8.1. ARGYROPHILIC NUCLEOLAR ORGANIZER REGION (AgNOR)

Nükleolar organizasyon alanları (NOR) interfaz nükleolünde ribozom ve protein sentezine katkıda bulunan nükleolar rDNA segmentleridir (38). 18S ve 28S rRNA oluşumunu regüle ederler ve hücre aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilirler (16,39,61). İnsanlarda NOR'lar 5 akrosentrik kromozomun, (13,14,15,21 ve 22. kromozomlar) kısa (p) kollarında yerleşmiştir (39). NOR' larla beraber bulunan non-histon asidik fosfo-protein yapısındaki RNA polimeraz I (190k), nükleolin (C23, 110k) ve B23 (73k, fosfo-protein) proteinlere NOR-asosiyasyon proteinleri denir ve bunlar gümüşe karşı aktivite gösterirler (1,28,51). Gümüşleme

tekniki ile bu proteinlerin demonstre edilebilmesi yönteminde AgNOR yöntemi adı verilir(7).

Ucuz, hızlı ve parafinize edilmiş doku bloklarından hazırlanan kesitler üzerinde de kullanılabilen AgNOR yöntemi, neoplastik hücrelerin neoplastik olmayan reaktif hücrelerden ayırımında da kullanılmaktadır (87).

AgNOR yönteminin yaygın kullanıma girmesi ile doku fiksasyonu için kullanılan solüsyonların AgNOR boyanması üzerine olan etkisi tartışılmıştır. Bugün genel olarak tüm fiksatiflerin boyanma kalitesi herbirinde farklı olmakla birlikte AgNOR' un güvenilir ve değerlendirilebilir bir boyanma sağladığıdır. (104). Diğer bir tartışma konusu ise AgNOR' ların sayımı konusudur. Kullanılan çeşitli sayım yöntemlerinde, fonksiyonel açıdan benzer kabul edilen iki tanesi yakın korelasyon göstermektedir. Birincisi, gümüşle boyanan tüm yapıların sayılması, ancak agrege veya kısmen disagrage nükleolusların tek bir yapı olarak sayılmaları ile karakterizedir. İkinci yöntemde ise nükleolus içindeki AgNOR' lar tek tek sayılmakta ve nükleolus dışı daha küçük AgNOR' larda sayıma eklenmektedir. AgNOR sayımı konusundaki standardizasyona yönelik bir öneride sayımın otomatik görüntü analiz tekniği ile yapılmasıdır (107). Çalışmada kullanılan yöntemin güvenilirliği daha önce Kurtkaya ve ark.(72) tarafından gösterilmiştir.

Nükleus başına düşen AgNOR sayılarının malign dokularda benign dokulara oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (1,31,109,123).

AgNOR boyaması ile bir çok çalışma yapılmış ve büyük kısmında AgNOR'un proliferatif işaretleyici olarak değeri olduğu ortaya konmuştur (17,29,30,31,32,51,91).

2.8.2. FLOW SİTOMETRİ

Flow sitometri uygun bir florokromla boyanmış ve bir eksitasyon kaynağı yönünde hareket eden hücrelerin her birinin verdiği floresansın ölçümüne ve analizine dayanan bir yöntemdir. Kullanılan flokromun deoksiribonükleik asite (DNA) bağlanması sonucunda ölçülen floresans değerleri hücrenin içeriğini göstermektedir(69).

Flow sitometri, pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olmasına karşın, tümör hücrelerinin DNA içeriği (ploidi) ve hücre siklusunun her bir evresindeki hücre oranları hakkında bilgi vermektedir. Tümör dokusunun kromozom sayısının göstergesi olan DNA içeriği, tümörün kaynaklandığı ve normal kromozom sayısına sahip dokunun DNA içeriğine oranlanarak DNA indeksi ($Dİ$) bulunur (69). Pratikte DNA indeksi hücre siklusunun G0/G1 evrelerinde bulunan bölünmekte olmayan tümör hücrelerinin DNA içeriğinin, aynı siklus evresindeki normal hücrelerin DNA içeriğine oranı olarak hesaplanır. Buna göre normal kromozom sayısına sahip insan dokusu diploid ($Dİ=1$) iken, normalden az ($Dİ<1$) ve normalin üzerinde ($Dİ> 1$) DNA içeriğine sahip dokular anöploid olarak adlandırılır. Flow sitometri yöntemi ile GO/G1 evresindeki normal, bölünmeyen ve dinlenme halindeki hücrelerin; S(sentez)

fazındaki DNA içeriğini duplike etmekte olan hücrelerin ve G2 /M (mitoz) evresindeki DNA içeriği normalin iki katına ulaşmış bölünme öncesi hücrelerin oranları belirlenebilmektedir.

Hücre siklusunun S fazındaki hücre yüzdesi, DNA indeksi ve proliferasyon indeksinin, çeşitli tümörlerin prognozunun öngörülmesindeki rolleri araştırılmıştır (8,9,41,126).

Beyin tümörleri üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalara karşın DNA analizi yöntemlerinin prognozu öngörmekteki rolü belirsizliğini korumaktadır (9).

2.8.3. Ki-67 İMMÜNHİSTOKİMYASI

Bir monoklonal antikor olan Ki-67 hücre siklusunda, G0 evresi dışında kalan tüm evrelerdeki hücrelerle immünreaksiyon veren bir nükleer proteindir (18).

Bu nedenle Ki-67 antikor tayini tümörlerde büyüme fraksiyonunu belirlemede iyi bir yöntem olmuştur. Meningioma proliferasyonunu belirlemek amacıyla Ki-67 çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (20,65,85,99,117,118).

Beyin tümörleri üzerinde yapılan çalışmalar Ki-67 değerlerinin histolojik olarak malign neoplazmlarda yüksek bulunduğunu göstermiştir (99,117).

fazındaki DNA içeriğini duplike etmekte olan hücrelerin ve G2 /M (mitoz) evresindeki DNA içeriği normalin iki katına ulaşmış bölünme öncesi hücrelerin oranları belirlenebilmektedir.

Hücre siklusunun S fazındaki hücre yüzdesi, DNA indeksi ve proliferasyon indeksinin, çeşitli tümörlerin prognozunun öngörülmesindeki rolleri araştırılmıştır (8,9,41,126).

Beyin tümörleri üzerinde yapılmış çeşitli çalışmalara karşın DNA analizi yöntemlerinin prognozu öngörmekteki rolü belirsizliğini korumaktadır (9).

2.8.3. Ki-67 İMMÜNHİSTOKİMYASI

Bir monoklonal antikor olan Ki-67 hücre siklusunda, G0 evresi dışında kalan tüm evrelerdeki hücrelerle immünreaksiyon veren bir nükleer proteindir (18).

Bu nedenle Ki-67 antikor tayini tümörlerde büyüme fraksiyonunu belirlemede iyi bir yöntem olmuştur. Meningioma proliferasyonunu belirlemek amacıyla Ki-67 çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (20,65,85,99,117,118).

Beyin tümörleri üzerinde yapılan çalışmalar Ki-67 değerlerinin histolojik olarak malign neoplazmlarda yüksek bulunduğunu göstermiştir (99,117).

2.8.4. ANTIAPOPTOTİK İŞARETLEYİCİ, Bcl-2

Apoptozis, programlanmış hücre ölümüne verilen isimdir. Karakteristik olarak bu evrede kromatin yoğunlaşması ve DNA parçalanması görülür (124).

Bazen apoptozis patolojik stimuluslardaki indüklenmektedir. Endonükleaz aktivasyonu sonucu DNA parçalanmasının olması, transglutaminaz aktivasyonu sonucu hücre şekil ve hacminde değişiklikler olması, bilinen bazı etkili mekanizmalardır. Bazı durumlarda ise hücre büyümesi ve diferansiasyonundan sorumlu bazı genlerin, gen transkripsiyonu ve protein sentezine neden olarak apoptozisi indükleyebildiği saptanmıştır (124.).

Mekanizması kesinlik kazanmamakla birlikte antiapoptotik bir gen olan Bcl-2 programlanmış hücre ölümünü önlemektedir. Literatürde Bcl-2 ile ilgili çalışmalar çok yeni olmakla birlikte meningioma proliferasyonunu belirlemek için yapılmış çalışma sayısı sadece birdir (86).

III. MATERYAL VE METOD

3.1. MATERYAL

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı ve Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsünde 1995 Temmuz-1997 Ocak tarihleri arasında intrakranial meningioma tanısı ile opere edilen olgulardan 30 olgu çalışmaya dahil edildi.

Olguların 22'si kadın (%70) ve 8'i erkektir (%30). En küçük yaş 26, en büyük yaş 77 olup, ortalama yaş 51,5 olarak hesaplanmıştır.

3.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Histolojik tiplendirmede DSÖ'nün önerdiği sınıflamanın bir modifikasyonu olarak kabul edilebilecek Scheithouer'in (112) önerdiği, morfoloji, klinik ve prognoz ilişkisini sağlayan sınıflandırma kullanılmıştır. Buna göre meningiomalar tipik, atipik ve malign olarak 3 grupta değerlendirilmiştir.

3.3. AgNOR BOYAMASI VE DEĞERLENDİRMESİ

AgNOR boyama tekniği, Platon(94) tarafından tanımlanmış olan yöntemle yapıldı. AgNOR uygulanacak blokların seçiminde, tipik olguların hemotoksilen eozin (HE) preparatlarında tümörün

histomorfolojisini en iyi yansıtan bloklar seçilirken, atipik ve malign meningioma bloklarında hiperselülerite, yüksek mitotik indeks ve nöropil invazyonu gösteren kesitlerin blokları kullanıldı. Seçilmiş olan parafin bloklardan hazırlanan 5 mikron kalınlığındaki kesitler etüvde ve ksilende deparafinize edildikten sonra sırasıyla absolu, 96⁰, 70⁰'lik alkol ve deiyonize su banyolarından geçirilerek rehidrasyonları sağlandı.

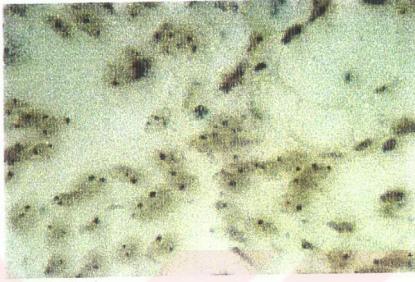
3:1 oranında hazırlanmış etanol asetik asit karışımı ile 10 dakika süreyle postfiksasyon sağlandı.

Kesitlere, iki birim %50'lik gümüş nitrat (AgNO₃) ile bir birim %1'lik formik asit içinde, % 2 konsantrasyonda eritilen jelatin solüsyonu karışımı ile elde edilen AgNOR solüsyonu damlatıldı. AgNOR solüsyonunda olan preparatlar 45 dakika süreyle , %100 nemli ve karanlık odada bekletildiler. Daha sonra preparatlar deiyonize su ile yıkandı ve 10 dakika süreyle %5'lik sodyum tiosülfatta bekletildi. Tekrar deiyonize su ile yıkanan preparatlar, alkol ve ksilen ile dehidrasyon yapıldıktan sonra sentetik balzam ile kapatıldılar. Kontrast boya uygulanmadı.

Kesitlerde tümör hücre nükleusları içindeki AgNOR'lar koyu kahverengi küçük noktalar olarak görülmekte, vasküler yapılar ve kollajen sarı renkte görülmektedir.

Tüm olgular histolojik tanıları bilinmeksizin iki ayrı gözlemci tarafından ışık mikroskopunda x 1000 büyütmede immersiyon objektif kullanılarak değerlendirildiler. Her olgu için daha önce

tümör karakteristiklerini gösteren HE lamplarından saptanmış olan ve nekroz içermeyen alanlarda 100'er hücre sayıldı ve nükleus başına düşen ortalama AgNOR sayıları belirlendi.



Resim 3 (Malign Meningioma AgNOR Boyaması)

3.4. FLOW SİTOMETRİ DEĞERLENDİRMESİ

Tümör örneklerinin 30 mikronluk kesitlerinin, deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemi modifiye Hedley (69) yöntemi ile yapıldı. Parafin bloklarından elde edilen kesitler, sırayla önce 3 sonra 4 saat olmak üzere iki kez ksilen, daha sonra iki kez (önce 3 ve sonra 2 saat) % 100, 2 saat % 96, 1 saat % 70 ve 1 saat %50'lik etanol banyolarından geçirildi. Daha sonra da 3 kez 1'er saat distile su içinde tutularak deparafinize ve rehidrate edildi. PBS ile yıkanan örnekler 30 dakika 37 derecede 10mg/ml proteinaz (Boehringer Mannheim, Almanya) uygulandı. İşlem sonucunda oluşan hücre süspansiyonu filtre edildi ve 10 dakika süre ile 4 derecede 1500 rpm'de santrifüj sonrasında oluşan süpernatant atıldı. Hücre pelleti PBS ile yıkanmış ve tekrar aynı koşullarda santrifüj sonrası çöken

hücreler 4 derecede propidium iodid (Boehringer Mannheim, Almanya) ile yarım saat boyandılar. Boyanma sırasında hücre süspansiyonuna 10 mikron / ml RNase (Boehringer, Mannheim, Almanya) eklendi ve 2 saat sonra FACS - can flow sitometri (Becton Dickinson, San Jose, CA, ABD) ile değerlendirme yapıldı.

Flow sitometri ile elde edilen sonuçlardan DNA indeksi (Dİ) ve proliferasyon indeksi (Pİ) istatistiksel analizlerde kullanıldı.

DNA indeksi (Dİ) anoploid hücre popülasyonunun, diploid hücre popülasyonuna oranıdır.

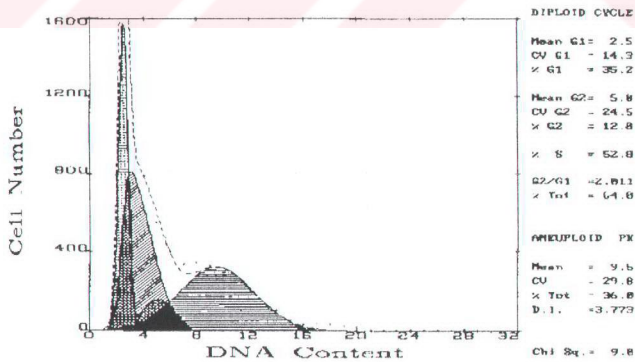
Proliferasyon indeksi (Pİ)

$$S + G_2 + M$$

$$Pİ = \frac{S + G_2 + M}{G_0 / G_1 + S + G_2 + M} \times 100$$

$$G_0 / G_1 + S + G_2 + M$$

hesaplaması ile bulundu.



Grafik 1 (Malign Meningioma Flow-Sitometri)

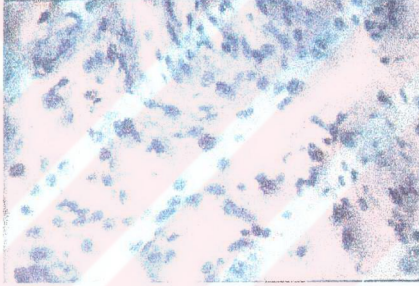
3.5. Ki-67 İMMÜNHİSTOKİMYASI VE DEĞERLENDİRMESİ

Ki-67 immünhistokimyası için peroksidaz-anti-peroksidaz yöntemi uygulandı. Parafin bloklarından elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitler 1 gece oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 60 derecede 1 saat inkübatör içinde tutulduktan sonra 3 kez 5'er dakika ksilen ile deparafinize edildi. 2 kez 10 dakika süreyle %100 alkol ve distile-deiyonize su ile hidrate edildiler. Peroksid blokajı preparatların %3'lük hidrojen peroksid içinde 20 dakika tutulması ile yapıldı. Daha sonra PBS ile 2 kez 5'er dakika yıkandı. Antigen retrieval (Antigen retrieval citro pretreatment Biogenex Lab. CA,USA) solüsyonu içinde 2 dakika mikro dalgada ısıtıldı. Preparatlar şaleyeye alındı. Mikro dalgada 2 kez, 2 dakika arayla 15 dakika süreyle şoklandı. Daha sonra 15 dakika oda ısısında soğutulan preparatlar distile su ile çalkalandı ve PBS'de 5'er dakika süreyle iki kez yıkandı.

Primer antikor olarak "S.S.Mouse Anti-Ki-67 Antigen" (Biogenex Lab.CA, USA) kullanıldı ve spesimenler 37 derecede 2 saat bekletildi. Daha sonra 5'er dakika süreyle 2 kez PBS yıkaması yapıldı. 20 dakika süreyle sekonder antikor olarak Biotinlyated Anti-mouse İmmünglobulins (LINK) (Biogenex Lab. CA.USA) kullanıldı. İki kez 5'er dakika PBS ile yıkanan örnekler üzerine LABEL (peroxidase conjugated streptavidin) damlatıldı. Tekrar 2 kez 5'er dakika süreyle PBS yıkaması yapıldı. Yıkanan örneklerin üzerine 10-20 dakika süreyle enzim reaksiyonu yapıldı ve bu işlemde kromojen olarak DAB (3,3'-Di-aminobenzidine tetrahydro chloride, Biogenex Lab.CA.USA) kullanıldı. Akan suda yıkanan

tümör örneklerinde nükleuslar 15 dakika Mayer's hemotoksilen ile boyandı. 5 dakika yıkanmayı takiben örnekler, yükselen dereceli alkollerden geçirilerek ksilene alındı ve uygun bir kapama maddesi ile kapandı.

Lamlar, histopatolojik tanıları bilinmeksizin iki ayrı gözlemci tarafından incelendi. Proliferatif aktivitenin en yüksek olduğu alanlar saptandı ve x 400 büyütmede, alan içerisindeki Ki-67 ile boyanan hücrelerin sayısı, tüm hücrelerin sayısına bölünerek Labeling indeksi (Lİ) hesaplandı.



Resim 4 (Malign Meningioma Ki-67 Boyaması)

3.6. Bcl-2 İMMÜNHİSTOKİMYASI VE DEĞERLENDİRMESİ

Bcl-2 immünhistokimyası için peroksidaz -anti- peroksidaz yöntemi uygulandı. Parafin bloklarından elde edilen 5 mikron kalınlığındaki kesitler 1 gece oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 60 derecede 1 saat inkübatör içinde tutulduktan sonra 3 kez 5'er dakika ksilen ile deparafinize edildi. 2 kez 10 dakika süreyle %100 alkol ve distile deiyonize su ile hidrate edildiler. Peroksid

blokağı preparatların %3'lük hidrojen peroksid içinde 20 dakika tutulması ile yapıldı. Daha sonra PBS ile 2 kez 5'er dakika yıkandı. Antigen retrieval (Antigen retrieval citro pretreatmant Biogenex Lab. CA,USA) solüsyonu içinde 2 dakika mikro dalgada ısıtıldı. Preparatlar şaleye alındı. Mikro dalgada 2 kez 2 dakika arayla 15 dakika süreyle şoklandı. 15 dakika oda ısısında soğutulan preparatlar distile su ile çalkalandı ve PBS'de 5'er dakika süreyle 2 kez yıkandı.

Primer antikor olarak "S.S.Mouse Anti Bcl-2 oncoprotein " (Biogenex Lab. CA, USA) kullanıldı ve spesimenler 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 5'er dakika süreyle 2 kez PBS yıkaması yapıldı. 20 dakika süreyle sekonder antikor olarak Biotinlyated Anti-mouse Immunglobulins (LINK) (Biogenex Lab. CA,USA) kullanıldı. İki kez 5'er dakika PBS ile yıkanan örnekler üzerine LABEL (peroxidase conjugated streptavidin) damlatıldı. Tekrar 2 kez 5'er dakika süreyle PBS yıkaması yapıldı. Yıkanan örneklerin üzerine 10-20 dakika süreyle enzim reaksiyonu yapıldı ve bu işlemde kromojen olarak DAB (3,3'-Di-aminobenzidine tetrahydrochloride, Biogenex Lab.CA,USA) kullanıldı. Akan suda yıkanan tümör örneklerinde nükleuslar 15 dakika Mayer's hemotoksilen ile boyandı. 5 dakika yıkanmayı takiben örnekler, yükselen dereceli alkollerden geçirilerek ksilene alındı ve uygun bir kapama maddesi ile kapandı.

Lamlar, histopatolojik tanıları bilinmeksizin iki gözlemci tarafından incelendi.

Bcl-2 immünohistokimyası değerlendirmesi x40 büyütmeye Bcl-2 ile boyanmanın pozitif olduğu hücre yüzdesi hesaplanarak

hiç boya tutmayan grup için	0
%0-% 20 boyanan grup için	1
% 20-%40 boyanan grup için	2
%40-%60 boyanan grup için	3
%60-%80 boyanan grup için	4
%80 ve üzeri boyanan grup için	5

skorlaması yapılarak hesaplandı.



Resim 5 (Malign Meningioma Bcl-2 Boyaması)

3.7.RADYOLOJİK DEğERLENDİRME

Çalışmaya alınan 30 olgunun nöroradyolojik tetkikleri iki ayrı gözlemci tarafından değerlendirildi.

Olgulara uygulanan radyolojik tetkikler Tablo 4’de sunulmuştur.

Tablo 4 Nöroradyolojik değerlendirme

X-Ray	30 olgu	(%100)
BBT	24 olgu	(%80)
MRG	30 olgu	(%100)

Uygulanan radyolojik tetkikler ışığı altında meningiomanın:

-lokalizasyon

-şekil

-tümör boyutu (en + boy + yükseklik / 3)

-tümör beyin sınırı

-ödem

-kistik regresif değişiklik

özellikleri değerlendirilmiştir.

İstatistik çalışmaya tümör boyutu, ödem, tümör beyin sınırı ve kistik regresif değişiklik özellikleri göz önüne alınarak yapılan sınıflamalar dahil edildi. Tümör lokalizasyonu ve tümör şekli özellikleri göz önüne alınarak yapılan sınıflamalar ise grup dağılımları istatistik çalışmaya uygun olmadıkları için değerlendirmeye dahil edilmediler.

3.8.KLİNİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen 30 olgunun klinik değerlendirmesi için preop dönemde doldurulan anamnez formları kullanılmıdı. Olgular, başvuru yakınmaları ve nörolojik muayene özellikleri gözönüne alınarak iki ana grupta değerlendirildiler.

3.9. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmanın istatistiksel açıdan değerlendirilmesi iki aşamada gerçekleştirildi.

Çalışmada kullanılan proliferasyon işaretleyicilerinin (AgNOR, Ki-67, Dİ, Pİ) ve antiapoptotik işaretleyicinin (Bcl-2) histopatolojik tanı grupları arasındaki farklılıklarının değerlendirilmesi, varyans analizi (ANOVA) yöntemi ile Graphpad Instat (version 2,02, serial # 931521S, graphpad software Inc., LSU Medical Center) istatistiksel analiz programı kullanılarak yapıldı.

Proliferatif işaretleyicilerin ve antiapoptotik işaretleyicinin klinik ve radyolojik özellikler ile karşılaştırılması ise ikili karşılaştırma metodu olan "t-testi" kullanılarak yapıldı.

IV. BULGULAR

4.1. HİSTOPATOLOJİ

Çalışmaya alınan 30 olgunun histopatolojik değerlendirmesi Scheithouer'in (112) önerdiği sınıflamaya göre, daha önceden histopatolojik tanıları bilinmeksizin iki ayrı gözlemci tarafından yapıldı.

Buna göre, olguların histopatolojik tanıları

24 olguda tipik meningioma

3 olguda atipik meningioma

3 olguda malign meningioma

olarak belirlendi.

4.2. AgNOR BOYANMA SONUÇLARI

Çalışmaya dahil edilen 30 olguyada AgNOR boyama tekniği uygulandı, ancak boyama kalitesinin yetersiz olduğu saptanan 8 olgu çalışmadan çıkarıldı ve boyama kalitesi yeterli görülen 22 olgu istatik çalışmalara dahil edildi.

Tablo 5'da AgNOR boyama sonuçları sunulmuştur.

Tablo 5

Hasta Sayısı	Agnor Boyama İndeksi	Histoloji
1	Değerlendirilemedi	Tipik Meningioma
2	1,75	Tipik Meningioma
3	2,29231	Tipik Meningioma
4	3,7234	Tipik Meningioma
5	Değerlendirilemedi	Tipik Meningioma
6	2,51563	Tipik Meningioma
7	2,08621	Tipik Meningioma
8	2,52459	Tipik Meningioma
9	2,2807	Tipik Meningioma
10	2,13636	Tipik Meningioma
11	2,60784	Tipik Meningioma
12	Değerlendirilemedi	Tipik Meningioma
13	Değerlendirilemedi	Tipik Meningioma
14	Değerlendirilemedi	Tipik Meningioma
15	2,86275	Tipik Meningioma
16	2	Tipik Meningioma
17	2,39063	Tipik Meningioma
18	2,31034	Tipik Meningioma
19	2,38571	Tipik Meningioma
20	Değerlendirilemedi	Tipik Meningioma
21	4,39216	Tipik Meningioma
22	Değerlendirilemedi	Tipik Meningioma
23	2,10769	Tipik Meningioma
24	3,3617	Tipik Meningioma
25	3,04082	Atipik Meningioma
26	Değerlendirilemedi	Atipik Meningioma
27	2,57692	Atipik Meningioma
28	3,5	Malign Meningioma
29	4,54839	Malign Meningioma
30	4	Malign Meningioma

4.3.Ki-67 İMMÜNHİSTOKİMYASI SONUÇLARI

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara Ki-67 immünhistokimyası uygulandı. Ancak 1 olguda boyama kalitesi yetersiz görüldü ve çalışmadan çıkarıldı.

Tablo 6

Hasta Sayısı	Ki-67 Boyanma İndeksi	Histoloji
1	0.005	Tipik Meningioma
2	0.025	Tipik Meningioma
3	0.01	Tipik Meningioma
4	0.026667	Tipik Meningioma
5	0	Tipik Meningioma
6	0.005	Tipik Meningioma
7	0.065	Tipik Meningioma
8	0	Tipik Meningioma
9	0	Tipik Meningioma
10	0.02	Tipik Meningioma
11	0.021583	Tipik Meningioma
12	0.005	Tipik Meningioma
13	0.033333	Tipik Meningioma
14	0.01	Tipik Meningioma
15	0	Tipik Meningioma
16	0.04	Tipik Meningioma
17	0.005	Tipik Meningioma
18	0	Tipik Meningioma
19	0	Tipik Meningioma
20	0	Tipik Meningioma
21	0.04	Tipik Meningioma
22	0.015	Tipik Meningioma
23	0.055	Tipik Meningioma
24	0.005	Tipik Meningioma
25	0	Atipik Meningioma
26	Değerlendirilemedi	Atipik Meningioma
27	0.005	Atipik Meningioma
28	0.01	Malign Meningioma
29	0.05	Malign Meningioma
30	0.13	Malign Meningioma

4.4.FLOW-SİTOMETRİ SONUÇLARI

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara Flow-Sitometri çalışması yapıldı. Ancak sonuçları ve güvenilirlik katsayıları kabul edilir düzeyde olmayan 2 olgu istatistik çalışmalara dahil edilmedi.

Tablo 7

Hasta Sayısı	DNA İ.	Pİ	Histoloji
1	1	1.8	Tipik Meningioma
2	1	11.6	Tipik Meningioma
3	1	2.96	Tipik Meningioma
4	1	6	Tipik Meningioma
5	1.426	21.7	Tipik Meningioma
6	1.04	26	Tipik Meningioma
7	1	10.7	Tipik Meningioma
8	1	7.6	Tipik Meningioma
9	1	1.3	Tipik Meningioma
10	1	1.9	Tipik Meningioma
11	1	4.8	Tipik Meningioma
12	1	6.4	Tipik Meningioma
13	1	4.6	Tipik Meningioma
14	1	6.4	Tipik Meningioma
15	1	12.3	Tipik Meningioma
16	1	11.7	Tipik Meningioma
17	1	17.8	Tipik Meningioma
18	1	6.6	Tipik Meningioma
19	Değerlendirilemedi	Değerlendirilemedi	Tipik Meningioma
20	Değerlendirilemedi	Değerlendirilemedi	Tipik Meningioma
21	1	5.3	Tipik Meningioma
22	1	1.6	Tipik Meningioma
23	1	6.5	Tipik Meningioma
24	1	13.6	Tipik Meningioma
25	1	29.1	Atipik Meningioma
26	1	13.7	Atipik Meningioma
27	1	0.8	Atipik Meningioma
28	1	25.9	Malign Meningioma
29	1.878	43.7	Malign Meningioma
30	3.773	59.8	Malign Meningioma

DNA İ.: DNA İndeksi

Pİ: Proliferasyon İndeksi

4.5.Bcl-2 İMMÜNİSTOKİMYASI SONUÇLARI

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara Bcl-2 immünohistokimyası uygulandı ancak boyama kalitesi yetersiz görünen 2 olgu istatistik değerlendirmeye dahil edilmedi.

Tablo 8

Hasta Sayısı	Bcl-2 Boyanma Yüzde Eşdeğerleri	Histoloji
1	1	Tipik Meningioma
2	2	Tipik Meningioma
3	0	Tipik Meningioma
4	0	Tipik Meningioma
5	Değerlendirilemedi	Tipik Meningioma
6	0	Tipik Meningioma
7	1	Tipik Meningioma
8	1	Tipik Meningioma
9	4	Tipik Meningioma
10	1	Tipik Meningioma
11	4	Tipik Meningioma
12	1	Tipik Meningioma
13	3	Tipik Meningioma
14	4	Tipik Meningioma
15	2	Tipik Meningioma
16	1	Tipik Meningioma
17	0	Tipik Meningioma
18	1	Tipik Meningioma
19	4	Tipik Meningioma
20	2	Tipik Meningioma
21	2	Tipik Meningioma
22	3	Tipik Meningioma
23	1	Tipik Meningioma
24	1	Tipik Meningioma
25	0	Atipik Meningioma
26	Değerlendirilemedi	Atipik Meningioma
27	1	Atipik Meningioma
28	1	Malign Meningioma
29	0	Malign Meningioma
30	3	Malign Meningioma

4.6.RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışmaya alınan olguların nöroradyolojik tetkikleri iki ayrı gözlemci tarafından yapıldı..

En sık (% 37) konveksite yerleşimli tümör saptandı (Tablo 9). Tümörlerin %57'si yuvarlak şekilli olup (Tablo 10), 2/3 olguda tümör boyutu 3,5 cm.'den büyük olarak saptandı (Tablo 11).

% 63 olguda tümör beyin sınırının belirgin olduğu saptandı (Tablo 12).

% 43 olguda belirgin ödem saptanırken (Tablo 13) sadece % 16 olguda kistik regresif değişiklik saptandı (Tablo 14).

Saptanan nöroradyolojik özellikler aşağıda sunulmuştur.

Tablo 9

BBT / MRG		
Lokalizasyon	Olgu Sayısı	Yüzdesi
Konveksite	11 olgu	(%37)
Parasagital	9 olgu	(%31)
CPA	4 olgu	(%13)
Sfenoid Kanat	3 olgu	(%10)
Klivus	2 olgu	(%6)
Tuberculum Sella	1 olgu	(%3)

Tablo- 10

Şekil		
Yuvarlak	17 olgu	(%57)
Lobuler	11 olgu	(%37)
Belirsiz	2 olgu	(%6)

Tablo 11

Boyut		
	Olgu Sayısı	%
Boyut > 3,5 cm.	20	66,7
Boyut < 3,5 cm.	10	33,3

Tablo 12

Tümör Beyin Sınırı		
	Olgu Sayısı	%
Belirgin	19	63,3
Belirsiz	11	36,7

Tablo 13

Ödem		
	Olgu Sayısı	%
Yok, Az	17	56,6
Belirgin	13	43,4

Tablo 14

Kistik Regresif Değişiklik		
	Olgu Sayısı	%
Yok	25	83,3
Var	5	16,7

4.7.KLİNİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışmaya dahil edilen olguların başvuru yakınmaları ve nörolojik muayene bulguları göz önüne alınarak, olgular 5 farklı grupta değerlendirildiler (Tablo 15):

Tablo 15

Grup	Klinik Özellikler	Olgu Sayısı
Grup I	Aseptomatik	2 olgu
Grup II	Nöbet öyküsü (+)	7 olgu
Grup III	Kranial sinir tutulması (+)	8 olgu
Grup IV	Fokal nörolojik defisit (+)	2 olgu
Grup V	Çeşitli	11 olgu

Bu klinik özelliklere göre olgular istatistik çalışma için iki gruba ayrıldı. Birinci grup, asemptomatik ve çeşitli non-spesifik yakınmaları olan gruplardan, ikinci grup ise nöbet öyküsü olan ve nörolojik muayenelerinde pozitif bulguları olan (kranial sinir tutulumu ve fokal nörolojik defisit olanlar) gruplardan oluşturuldu.

4.8. İSTATİSTİK ÇALIŞMA SONUÇLARI

Çalışılan tüm proliferatif işaretleyiciler (AgNOR, Ki-67, Flow Sitometri) ile antiapoptotik işaretleyicinin (Bcl-2) boyanma sonuçları Graphpad Instat istatistik analiz programı ile irdelendi.

Malign meningioma grubunun ortalama AgNOR boyanma indeks değerinin, hem atipik, hem de tipik meningioma gruplarının ortalama AgNOR boyanma indeks değerlerinden yüksek olduğu görüldü. Aynı şekilde atipik meningioma grubunun ortalama AgNOR boyanma indeks değerinin tipik meningioma ortalama AgNOR boyanma indeks değerinden yüksek olduğu görüldü (Tablo 16).

Ki-67 immünohistokimya çalışmasında ise sadece malign meningioma grubunun ortalama Ki-67 indeks değerinin diğer gruplardan yüksek olduğu görüldü (Tablo 17).

Bcl-2 ile yapılan çalışmada en yüksek ortalama boyanma değeri beklenenin aksine tipik meningioma grubunda saptandı (Tablo 18).

Flow sitometri çalışmasında malign meningioma grubunun hem DNA indeks ortalaması hem de proliferatif indeks ortalaması değerlerinin diğer gruplardan yüksek olduğu saptandı. Atipik meningioma grubunun sadece proliferatif indeks ortalama değerinin tipik meningioma grubu proliferatif indeks ortalama değerinden yüksek olduğu görüldü (Tablo 19).

Sonuçlar aşağıdaki tablolarda sunulmuştur.

Agnor Boyama Sonuçları (Tablo: 16)

Agnor	Genel	Tipik	Atipik	Malign
Minimum	1,75	1,75	2,5769	3,5
Maksimum	4,5483	4,3921	3,0408	4,5483
Ortalama	2,7906	2,5722	2,8088	4,0161
Median	2,5201	2,3857	2,8088	4
Standart Sapma	0,7949	0,6753	0,3280	0,5243
Standart Hata	0,1694	0,1637	0,2319	0,3027
Olgu Sayısı	22	17	2	3

Ki-67 Boyama Sonuçları (Tablo: 17)

Ki-67	Genel	Tipik	Atipik	Malign
Minimum	0	0	0	0.01
Maksimum	0.13	0.065	0.005	0.13
Ortalama	0.0200	0.0161	0.0025	0.0633
Median	0.01	0.0075	0.0025	0.05
Standart Sapma	0.0281	0.0187	0.0035	0.0611
Standart Hata	0.0052	0.0038	0.0025	0.0352
Olgu Sayısı	29	24	2	3

Bcl-2 Boyama Sonuçları (Tablo: 18)

Bcl-2	Genel	Tipik	Atipik	Malign
Minimum	0	0	0	0
Maksimum	4	4	1	3
Ortalama	1.5714	1.6956	0.5	1.3333
Median	1	1	0.5	1
Standart Sapma	1.3451	1.3629	0.7071	1.5275
Standart Hata	0.2542	0.2842	0.5	0.8819
Olgu Sayısı	28	23	2	3

Flow Sitometri Sonuçları (Tablo: 19)

Flow Sitometri	Genel		Tipik		Atipik		Malign	
	DNA İ	Pİ	DNA İ	Pİ	DNA İ	Pİ	DNA İ	Pİ
Minimum	1	0.8	1	1.3	1	0.8	1	25.9
Maximum	3.773	59.8	1.426	26	1	29.1	3.773	59.8
Ortalama	1.1470	12.9342	1.0211	8.5981	1	14.5333	2.217	43.1333
Median	1	7.1	1	6.45	1	13.7	1.878	43.7
Standart Sapma	0.5456	13.6720	0.0908	6.5941	0	14.1683	1.4172	16.9571
Standart Hata	0.1031	2.5837	0.0193	1.4058	0	8.1801	0.8182	9.7901
Ölçü Sayısı	28	28	22	22	3	3	3	3

Yukarıda sunulan tablolarda bulunan sonuçlar ışığı altında “ANOVA” ve “t Testi” kullanılarak proliferatif işaretleyiciler ile antiapoptotik işaretleyicinin histopatolojik gruplar, klinik özellikler ve radyolojik özellikler ile ilişkileri araştırılmıştır.

Malign meningioma grubunun proliferatif işaretleyiciler (AgNOR, Ki-67, Flow Sitometri) ile yapılan çalışmalarda diğer histopatolojik gruplara göre farkı yaratan grup olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 20).

Antiapoptotik işaretleyici olan Bcl-2 ile yapılan çalışmada histopatoloji alt grupları arasında Bcl-2 ile ortalama boyanma değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı (Tablo 20).

Klinik özelliklerin proliferatif ve antiapoptotik işaretleyici ile yapılan değerlendirilmesinde elde edilen sonuçların istatistiksel bir anlamı olmadığı saptandı (Tablo 20).

Radyolojik özelliklerin değerlendirildiği çalışmada ise sadece ödemi belirgin olan grubun Bcl-2 ortalama boyanma değeri ile ödemi olmayan grubun Bcl-2 ortalama boyanma değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 20).

İstatistik sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

Genel İstatistik Sonuçlar (Tablo 20)

İstatistikî Karşılaştırma	AgNOR	Kı-67	Bcl-2	DNA İ	Pİ
Tipik/Atipik M.	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
Tipik/Malign M.	p < 0.01	p < 0.05	p > 0.05	p < 0.001	p < 0.001
Atipik/Malign M.	p > 0.05	p < 0.05	p > 0.05	p < 0.01	p < 0.01
Yaş: <60/>60	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
Asemp./Semp.	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
Boyut:<3,5 cm./>3,5 cm	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
Ödem:Yok, Az/Belirgin	p > 0.05	p > 0.05	p < 0.05	p > 0.05	p > 0.05
TBS:Berlîgin/Belirsiz	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
KRD:Yok/Var	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

M.: Meningioma

TBS: Tümör Beyin Sınırı

KRD: Kistik Regresif Değişiklik

Asemp.:Aseptomatik

Semp.: Semptomatik

V. TARTIŞMA

İntrakranial meningiomaların biyolojik davranışlarını belirleyebilmek amacıyla, proliferatif işaretleyicilerin (AgNOR, Ki-67, Flow-sitometri) ve antiapoptotik işaretleyici (Bcl-2) nin histopatolojik tipler ve kliniko-radyolojik özellikler ile ilişkilerinin araştırıldığı bu çalışmada 30 intrakranial meningioma olgusu kullanıldı.

Olguların saptanan yaş ortalamasının (51,5) ve kadın-erkek oranının (2,3/1) literatürle uyumlu olduğu görüldü (19,83,134).

Olguların histopatolojik tiplerinin dağılımı; tipik meningioma %80, atipik meningioma %10 ve malign meningioma %10 olarak saptandı. İstatistik çalışmada az örnekle yapılan çalışmaların yanıltıcı sonuçlar verebileceği bilinmekle birlikte, histopatolojik tanıların kendi içindeki dağılımının literatürle uyumlu olması (135) çalışmanın güvenilir olmasını desteklemektedir.

AgNOR ile yapılan çalışmada, histopatolojik tipler arasında sadece tipik meningiomalar ile malign meningiomalar arasında AgNOR ile boyanma indeksi ortalaması arasında anlamlı bir ilişki ($p<0,01$) saptandı. Bu sonuç daha önce yapılmış olan Boon'un (17) ve benzer çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir (23, 118).

Tipik meningioma ile atipik meningiomanın ve atipik meningioma ile malign meningiomanın AgNOR boyanma indeksi ortalaması arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Burada bu ilişkinin gösterilememesi öncelikle istatistik çalışmada

Radyolojik özelliklerin değerlendirildiği çalışmada ise sadece ödemli belirgin olan grubun Bcl-2 ortalama boyanma değeri ile ödemli olmayan grubun Bcl-2 ortalama boyanma değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 20).

İstatistik sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

Genel İstatistik Sonuçlar (Tablo 20)

İstatistik Karşılaştırma	AgNOR	Ki-67	Bcl-2	DNA İ	Pİ
Tipik/Atipik M.	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
Tipik/Malign M.	p < 0.01	p < 0.05	p > 0.05	p < 0.001	p < 0.001
Atipik/Malign M.	p > 0.05	p < 0.05	p > 0.05	p < 0.01	p < 0.01
Yaş: <60/>60	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
Asemp./Semp.	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
Boyut:<3,5 cm./>3,5 cm	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
Ödem:Yok, Az/Belirgin	p > 0.05	p > 0.05	p < 0.05	p > 0.05	p > 0.05
TBS:Berlign/Belirsiz	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05
KRD:Yok/Var	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

M.: Meningioma
TBS: Tümör Beyin Sınırı
KRD: Kistik Regresif Değişiklik
Asemp.:Aseptomatik
Semp.: Semptomatik

az örnek kullanılması sorununu akla getirmektedir. Ancak tipik meningiomaların ortalama AgNOR boyanma indeksinin ($m=2,5722$), histopatoloji farkı gözetmeksizin tüm grubun genel AgNOR boyanma indeksi ortalamasından ($m=2,7906$) düşük olması, atipik meningioma grubunun AgNOR ile boyanma indeksi ortalamasının ($m=2,8088$), hem tipik meningioma, hem tüm grup AgNOR boyanma indeksi ortalamalarından yüksek olması ve özellikle en yüksek AgNOR boyanma indeksi ortalamasının malign meningioma ($m=4,0161$) grubuna ait olması, tümörün malignite kazandıkça AgNOR boyanma indeksinin arttığını göstermektedir.

Ki-67 ile yapılan çalışmada tipik meningiomaların ortalama Ki-67 boyanma indeksi ile malign meningiomaların ortalama Ki-67 boyanma indeksleri arasında ($p < 0,005$) ve atipik meningioma ile malign meningiomaların ortalama Ki-67 boyanma indeksleri arasında ($p < 0,005$) istatistik olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuç daha önce Raggendorf (99) tarafından yapılmış ve Ki-67 ile meningiomaların proliferasyon potansiyellerinin sorgulandığı çalışma ile uyumludur.

Benzer sonuçlar Flow sitometri çalışmasında kullanılan hem DNA indeksi hem proliferatif indeks ortalamaları ile yapılan istatistik çalışmalarında elde edilmiştir. Her iki parametrede de tipik meningioma ile malign meningioma ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) ve atipik meningioma ile malign meningioma arasında ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$) istatistik olarak ileri derecede anlamlı bir ilişki daha önce Crone (33) ve Ahyai (2) tarafından yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak ortaya konmuştur.

Yeni bir parametre olan ve henüz meningiomalarda çok fazla çalışılmamış, antiapoptotik işaretleyici ile yapılan çalışmada Bcl-2 ile histopatolojik tipler arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Elde edilen bu sonuç literatürde Bcl-2 ile meningioma histopatolojisini sorgulayan tek çalışma olan Mosnier'in (86) çalışması ile uyumludur. Ancak çalışmamızda boyanma yüzdesine göre skora ile yapılan değerlendirmede, histopatoloji alt grupları ile Bcl-2 boyanma skoru arasında teorik olarak beklenenin aksine paralellik dahi gösterilememiştir. Hem Mosnier'in (86) hem bizim çalışmamızın sonuçları Bcl-2 ile meningioma proliferasyonu ilişkisini kesin olarak reddetmek için yeterli olmayıp, az örnekle yapılan istatistik çalışmasının sakıncasını ve özellikle yeni bir parametre olan Bcl-2'nin değerlendirme tekniği konusunda daha fazla bilgi birikimi gerektirdiğini düşündürmektedir.

Proliferatif işaretleyiciler (AgNOR, Ki-67, Flow sitometri) ile yapılan çalışmalarda dikkat çeken önemli bir özellik de tüm çalışmalarda malign meningioma grubunun farkı yaratan grubu oluşturmasıdır. Bu sonuç bize özellikle agresif potansiyel taşıyan, histomorfolojik özellikleri belirgin malignite kazanmış dokuların artmış proliferasyon özelliği göstermekte olduklarını ve bu dokuların çalışmada kullanılan proliferatif işaretleyiciler ile belirlenebildiklerini göstermektedir.

Meningiomaların histolojik tipleri ve malign davranışları nöroradyolojik özellikleri ele alınarak tahmin edilebilmekte

birlikte, nöroradyolojik ve klinik özellikler ile proliferatif işaretleyiciler arasında bir ilişkiye yönelik çalışmalar oldukça azdır. Literatürde sadece Satoshi (110) proliferatif işaretleyici olan Ki-67 ile kliniko-radyolojik özellikleri değerlendirmiştir. Yaş, cinsiyet ve tümör lokalizasyonunun Ki-67 boyanma indeksine etkisi olmadığı saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızın aksine Satoshi (110) tümör boyutunun, tümör şeklinin, ödemin, tümör beyin sınırının, kalsifikasyonun ve klinik semptomların Ki-67 boyanma indeksini belirgin arttırdığını bildirmiştir. İki çalışma arasındaki farklı sonucun çalışmaya dahil edilen olgu sayılarının istatistiksel hesaplamalara olan etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda klinik ve radyolojik özellikler ile proliferatif işaretleyiciler arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Sadece antiapoptotik işaretleyici olan Bcl-2 ile yapılan çalışmada, ödemi belirgin olan grup ile ödemi olmayan ve az ödemi olan grup arasındaki ortalama Bcl-2 boyanma değerleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak Bcl-2 immünohistokimyasının değerlendirme tekniğindeki problem bu sonucun güvenilirliğini azaltmaktadır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, proliferatif işaretleyiciler ile meningeoma histomorfolojisi arasında bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Her ne kadar proliferatif işaretleyiciler ile nöroradyolojik ve klinik özellikler arasında bir ilişki olduğu ortaya konamamışsa da özellikle Satoshi'nin (110) bildirdiği çalışma bize bu çalışmanın daha geniş bir seri ile yapılmasının daha güvenilir bir sonuç vereceğini düşündürmektedir.

Günümüz nöroşirürji ve nöropatoloji pratiğinde meningiomaların biyolojik davranışlarını belirleyebilmek meningiomaların tedavilerinin programlanabilmesi için oldukça önemlidir. Proliferatif işaretleyicilerin (AgNOR, Ki-67) ve bir DNA analiz yöntemi olan Flow-sitometrinin oldukça güvenilir olmaları nedeniyle daha yaygın kullanılmaları gerektiği düşüncesindeyiz. Yeni bir parametre olan, antiapoptotik işaretleyici Bcl-2'nin şu ana kadar meningioma histomorfolojisi ile bir ilişkisi gösterilememiş olmasına karşın bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğine inanmaktayız.

VI. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçları aşağıda sunulmuştur.

1. Meningiomaların proliferasyon özellikleri bir proliferatif işaretleyici olan AgNOR ile belirlenebilmektedir.
2. Meningiomaların proliferasyon özellikleri bir proliferatif işaretleyici olan Ki-67 ile belirlenebilmektedir.
3. Meningiomaların proliferasyon özellikleri bir DNA analiz yöntemi olan Flow sitometri ile belirlenebilmektedir.
4. Meningiomaların histopatolojik alt grupları ile antiapoptotik işaretleyici olan, Bcl-2 arasında ilişki gösterilemedi.
5. Meningiomaların klinik özellikleri ile proliferatif işaretleyici ve antiapoptotik işaretleyici arasında ilişki gösterilemedi.
6. Meningiomaların radyolojik özellikleri içerisinde sadece ödem yoğunluğu ile Bcl-2 boyanma skoru arasında anlamlı bir ilişki gösterildi.

VII.ÖZET

İntrakranial meningiomalar, meninkslerdeki “araknoid cap” hücrelerden gelişen, benign karakterli primer beyin tümörleridir. Meningiomalar non-glial ve intrakranial-ekstraaksiyel yerleşimli primer beyin tümrleri içerisinde ensık görülenidir.

Çalışmamızda meningiomaların proliferatif özellikleri ve klinko-radyolojik özellikleri proliferatif işaretleyiciler (AgNOR, Ki-67,Flow sitometri) ve antiapoptotik işaretleyici (Bcl-2) ile karşılaştırılmıştır.

Meningiomaların histopatolojik alt grupları ile proliferatif işaretleyicilerin sorgulandığı çalışmada ANOVA varyans analiz yöntemi kullanıldı. İstatiksel analiz sonucunda özellikle malign meningioma grubunun diğer gruplara oranla belirgin olarak yüksek proliferatif değerinin olduğu görüldü.

Yeni bir parametre olan antiapoptotik işaretleyici, Bcl-2 ile meningioma histopatolojisi arasındaki ilişki araştırıldı. İstatiksel analiz sonucunda Bcl-2 nin meningiomaların proliferasyonunu belirlemede önemi olmadığı saptandı. Ancak Bcl-2 nin çok yeni bir parametre olması, nedeniyle,Bcl-2 ile yapılan immünhistokimya çalışmasının nasıl değerlendirilmesi gerektiği henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Çalışmamızın az örnekle yapılması ve Bcl-2 immünhistokimyasının değerlendirmesindeki problemler gözönüne alındığında, meningioma histopatolojisi ile Bcl-2

immünhistokimyası arasında ilişki olmadığı sonucu güvenilir olmaktan uzaktır. Bcl-2 ile meningioma histopatolojisi arasındaki ilişkinin daha geniş çalışma grupları ile sorgulanması gerektiğine inanmaktayız.

Çalışmaya dahil edilen olgular klinik özelliklerine göre iki gruba ayrıldı. Birinci grupta asemptomatik hastalar, ikinci grupta ise semptomatik ve nörolojik muayene bulguları pozitif olan hastalar yer aldı. İki grup arasında proliferatif ve antiapoptotik işaretleyicilerle yapılan çalışması sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Olguların nöroradyolojik özellikleri ile proliferatif ve antiapoptotik işaretleyici arasındaki ilişki sorgulandı. Bu çalışmada olgular tümör boyutu, ödem, tümör beyin sınırı, ve kistik regresif değişik özelliklerine gruplandırıldılar. Bu gruplardan sadece ödemi belirgin olan grup ile ödemi olmayan veya az olan grup arasında Bcl-2 boyanma farkının istatistiksel anlamı olduğu belirlendi. Diğer nöroradyolojik özellikler ile proliferatif işaretleyiciler ve antiapoptotik işaretleyici arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı.

İntrakranial meningiomaların tedavilerinin programlanmasında proliferatif işaretleyiciler ile antiapoptotik işaretleyicinin önemi olduğuna bu nedenle nöroşirürji ve nöropatoloji pratiğinde daha fazla yer almaları gerektiğine inanmaktayız.

VIII. KAYNAKLAR

1. Abe S, Sukoh N, Ogura S, Kunikane H, Watanabe N, Nakajima I, Takekawa H., Kawakami Y: Nucleolar organiser regions as a marker of growth rate in squamous cell carcinoma of the lung **Thorax** 47: 778-780,1992
2. Ahyai A, Zimmerman A, Spaar FW : Flow fluorescense cytometry of deoxyribonucleic acid in meningiomas: studies on surgically removed tumor specimens compared with their cells in primary tissue culture. **Surg Neurol** 20: 194-205,1983
3. Al-Mefty o (ed): **Meningiomas** New York: Raven press, pp 34-41,1991.
4. Alquacil-Garcia A, Pettigrew NM, Sima AAF: Secretory meningioma- a distinct subtype of meningioma. **Am J Surg Pathol** 10(2):102-111, 1986.
5. Alvares F, Roda JM, Romera MP, Morales C. Malignant and atypical meningiomas : a reappraisal of clinical, histological and computed tomographic features. **Neurosurgery** 1987; 20: 688-694
6. Annegers JF, Laws ER, Jr, Kurland LT et al : Head trauma and subsequent brain tumors. **Neurosurg** 1979; 4: 203-206
7. Anonymous: NORs-A new method for the pathologist. **Lancet** 1:1413-1414, 1987.
8. Appley AJ, Fitzgibbons PL, Chandrasoma PT, Hinton DR, Apuzzo MLJ: Multiparameter flow cytometric analysis of neoplasms of the central nervous system: correlation of nuclear antigen p105 and DNA content with clinical behavior **Neurosurg** 27: 83- 96,1990
9. Assietti R, Butti G, Magrassi L, Danova M, Riccardi A, Gaetani P: Cell-kinetic characteristics of human brain tumors **Oncology** 47:344-351,1990
10. Balasubramaniam C, Armstrong D, Cheek W : Postradiation meningioma in a child. **Pediatr Neurosci** 14:319-323, 1988

11. Barbanti-Brodano G, et al : Probes to evaluate the possible association of papovaviruses with human tumors, in Gallo RC (ed): **Monoclonal and DNA Probes in Diagnostic and Preventive Medicine** New York, Raven, 1987, pp147-155.
12. Berard M, Tripiet M-F, Choux R, Chrestian M-A, Hassoun J, Toga M: Atede ultrastructurale des corps hyalins d'un meningiome pseudo-epithelial. **Acta Neuropath (Berl)** 42:59-62, 1978.
13. Bickerstaff ER, Small JM, Guest IA : The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 21: 89-98, 1958.
14. Black P Mcl : Meningiomas. **Neurosurg** 32: 643-657, 1993.
15. Blankenstein MA, Van der Mleulen-Dijk, Thijssen JHH: Effect of steroids and antisteroids on human meningioma cells in primary culture. **J Steroid Biochem** 34(1-6):419-421, 1989.
16. Boldy DAR, Ayres JG, Crocker J, Waterhouse JAH, Gilthorpe M: Interphase nucleolar organiser regions and survival in squamous cell carcinoma of the bronchus : a 10 year follow up study of 138 cases. **Thorax** 46: 871-877, 1991
17. Boon AP, Sharif H: Value of AgNOR method in predicting recurrence of meningioma. **J Clin Path** 42:1002-1003, 1989.
18. Brooks DJ, Garewal HS: Measures of tumor proliferative activity **Int J Clin Lab Res** 22: 196-200, 1992
19. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS: intracranial meninges. In **Surgical Pathology of The Nervous System and its Coverings**. 3rd Ed. Churchill Livingstone, New York, pp:67-141, 1991.
20. Burger PC, Shibata T, Kleihues P: The use of monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells : Application to surgical neuropathology. **Am J Surg Pathol** 10: 611-617, 1986.
21. Cahill DW et al : Estrogen and progesterone receptors in meningiomas , **J Neurosurg** 60: 985-993, 1984.

22. Cantini R, Burchianti M, Fabrini MG: Postirradiation meningioma. **Childs Nerv Syst** 3:382-384, 1987
23. Cho KG, Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Wilson CB: Prediction of tumor doubling time in recurrent meningiomas-Cell kinetics studies with bromodeoxyuridine labeling. **J Neurosurg** 65:790-794, 1986.
24. Choi NW, Schuman LM, Gullen WH: Epidemiology of primary central nervous system neoplasms. II case-control study. **Am J Epidemiol** 1970; 91: 467-485
25. Cogen PH, Daneshvar L, Bawcock AM: Loss of heterozygosity for chromosome 22 DNA sequences in human meningioma. **Cancer Genet Cytogenet** 53: 271-277, 1991.
26. Collins VP, Mordenskjold M, Dumanski JP: The molecular genetics of meningiomas. **Brain Pathology** 1:19-24, 1990
27. Crampton MR, Gautier-Smith PC: The prediction of recurrence in meningiomas, **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 33:80-87, 1970.
28. Crocker J, Boldly DAR, Egan MJ: How should we count AgNORs? Proposals for a standardized approach, **J Pathol** 158:185-188, 1989.
29. Crocker J, Hall PA, Macartney JC, Stansfeld AG: A comparative study of nucleolar organizer regions (AgNORs), Ki67 staining and DNA flow cytometry in non-Hodgkin's lymphomas. **J Pathol** 154:37a, 1988.
30. Crocker J, Macartney JC, Smith PJ: Correlation between DNA flow cytometric and nucleolar organizer region data in non-Hodgkin's lymphomas. **J Pathol** 154:151-156, 1988.
31. Crocker J, Paramit N: Nuclear organizer regions in lymphomas. **J Pathol** 151:111-118, 1987.
32. Crocker J, Skilbeck N: Nucleolar organiser region associated proteins in cutaneous melanotic lesions: quantitative study. **J Clin Pathol** 40:885-889, 1987.

33. Crone KR, Challa VR, Kute TE, Moody DM, Kelly DL Jr: Relationship between flow cytometric features and clinical behavior of meningiomas **Neurosurg** 23: 720-724, 1988
34. Cushing H, Eisenhardt L: Meningiomas; their classification, regional behavior, life history and surgical end results. **Springfield, III**, 1938, Charles C Thomas
35. Cushing H. Intracranial tumors. Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto. **Springfield, Illinois**: Charles C. Thomas, 1932.
36. Dannel MS, Meyer GA, Donegan WL: Estrogen-receptor protein in intracranial meningiomas. **J Neurosurg** 1979; 50; 449-502.
37. De la Monte SM, Flickinger J, Linggood RM: Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas following subtotal resection. **Am J Surg Pathol** 10(2):836-843, 1986.
38. Derenzini M, Farabegoli F, Treme D : Relationship between interphase AgNOR distribution and nucleolar size in cancer cells **Histochemical Journal** 24: 951-956, 1992
39. Evans HJ, Buckland RA, Pardue ML: Location of the genes coding for 18S and 28S ribosomal RNA in the human genome **Chromosom** 48: 405-426, 1974
40. Font RL, Croxatto JO: Intracellular inclusions in meningothelial meningioma- a histochemical and ultrastructural study. **J Neuropath Experiment-Neurol** 39:575-583, 1980.
41. Frederiksen P, Reske NE, Bichel P: DNA content of meningiomas **Acta Neuropathol** 46: 65-68, 1979.
42. Fukushima T et al : Papillary meningioma and pulmonary metastasis, **J Neurosurg** 37: 331-333, 1980.
43. Grant FC. A study of the results of surgical treatment in 2326 consecutive patients with brain tumors. **J Neurosurg** 1956; 13: 479-488.

- 44.Grunberg SM et al: Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogestone agent mifepristone **J Neurosurg** 74: 861-866, 1991.
- 45.Guthrie BL, Carabell SC, Laws ER Jr: Radiation therapy for intracranial meningiomas. In Al-Mefty o (ed): **Meningiomas** New York : Raven press, 1991, pp 255-262
- 46.Haines DE, Frederickson RG. The meninges. In Al-Mefty o (ed) : **Meningiomas** New York : Raven Press, 1991, pp 9-25
- 47.Helle TL, Carley FK. Haemorrhage associated with meningioma : a case report and review of the literature. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1980 ; 43: 725-729
- 48.Henderson AS, Warburton D, Atwood KC: Location of ribosomal DNA in the human chromosome complement **Proc Natl Acad Sci** 69:3394-3398,1972
- 49.Hodges FJ III. Meningioma. In : Taveras JM, Ferucci JT, eds. **Radiology: diagnosis-imaging-intervention**, vol 3: Neuroradiology and Radiology of the head and neck-Philadelphia: JB Lippincott, 1989.
- 50.Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Wilson CB, Davis RL: Proliferative potential of human meningiomas of the brain. A cell kinetics study with bromodeoxyuridine. **Cancer** 58; 14,66-14,72, 1986.
- 51.Howat AJ, Giri DD, Cotton DWK, Slater DN: Nucleolar organizer regions in Spitz nevi and malign melanomas. **Cancer** 63:474-478, 1989.
- 52.Ibelgaufts H, Jones KW, Maitland N, Shaw JF: Adenovirus related RNA sequences in human neurogenic tumors. **Acta Neuropathol** (Berl) 56: 113-117, 1982
- 53.Ironside JW, et al: Cryostat section assay of estrogen and progesterone receptors in meningiomas: a clinicopathological study. **J Clin Pathol** 39: 44-50, 1986
- 54.Ironside JW, Battersby RDF, Lawry J, Loomes RS, Day CA, Timperley RW: DNA in meningioma tissues and explant cell

- cultures-A flow cytometric study with clinicopathological correlates. **J Neurosurg** 66:588-594, 1987.
55. Jan M, Bazeze V, Saudeau D, Autret A, Bertrand P, Gouaze A: Outcome of intracranial meningioma in adults. Retrospective study of a medicosurgical series of 161 meningiomas. **Neurochirurgie** 32: 129-134, 1986
56. Jääskeläinen J: Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients ; a multivariate analysis, **Surg Neurol** 26: 461-469, 1986.
57. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A: Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy and outcome, **Surg Neurol** 25: 233-242, 1986
58. Jacobs DH, Holmes FF, Mc Farlane MJ: Meningiomas are not significantly associated with breast cancer, **Arch Neurol** 49: 753-756, 1992.
59. Jay JR, MacLaughlin DT, Riley KR, Martuza RL: Modulation of meningioma cell growth by sex steroid hormones in vitro. **J Neurosurg** 62:757-762, 1985.
60. Joseph E, Hernando M. Nonglial Tumors. **Principles and Practice of Neuropathology**. Mosby-Year Book, Inc, 1993, ch 9 . pp 203-266
61. Jozsa L, Kannus P, Jarvinen M, Isola J, Kvist M, Letho M : Atrophy and regeneration of rat calf muscles cause reversible changes in the number of nucleolar organizer regions. Evidence that also in nonproliferating cells the number of NORs is a marker of protein synthesis activity **Laboratory Investigation** 69: 231-237, 1993
62. Juan Rosai: **Surgical Pathology** (ed.) Mosby-Year Book Inc., 1996.
63. Kajiwara K. et al : Analysis of recurrence of meningiomas following neurosurgical resection. **No Shinkei Geka** 17: 1125-1131, 1989.

- 64.Kallio M, Sankila R, Hakulinen T : Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. **Neurosurg** 31: 2-12, 1992
- 65.Karamitopoulou E et al : Ki-67 immünunoreactivity in human central nervous system tumors: A study with MIB-1 monoclonal antibody on archival material . **Acta Neuropathol** (Berl) 87: 47-54, 1994
- 66.Kepes JJ: Presidential address: The histopathology of meningiomas : a reflection of origins and expected behavior. **J Neuropathol Exp. Neurol** 45: 95-107, 1986
- 67.Kleihues P, Burger PC; Scheitauer BW. Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System, 2d ed. (**International Histological Classification of Tumours**) Berlin: Springer-Verlag.1993
- 68.Kock KF, Teglbaerg PS: Meningiomas with a nonmeningotheliomatous component- a new type of tumour? **Acta Neuropathol(Berl)** 55:199-203, 1981.
- 69.Koss LG Flow cytometry, in Koss LG (ed). Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases, Volume2, 4th edition, JB Lippincott, **Philadelphia** , pp 1613-1657,1992
- 70.Kunert-Radek J, Stepien H, Radek A, Pawlikowski M: Somatostatin suppression of meningioma cell proliferation in vitro. **Acta Neurol Scand** 75:434-436, 1987.
- 71.Kurihara M et al : Characterization of insulin-like growth factor I and epidermal growth factor receptors in meningiomas, **J Neurosurg** 71: 538-544, 1989
- 72.Kurtkaya Ö, Sav A, Kayabeyoğlu İ, Ekicioğlu G : İntrakraniyal diffüz astrositomlarda AgNOR tekniğinin özgülük ve duyarlılığı ile güvenilirliğinin analizi (Gözlemciler arası değişkenlik) **Ankara Patoloji Bülteni** 10: 30-31,1993
- 73.Larsson C, Bystian C, Skoog L, Rotskin S, Norden S, Gold M : Chromosomal mutations in human breast carcinoma. **Genes, Chromosomes & Cancer**, 2: 181-187, 1990

74. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA: **Text/atlas of histology**. WB Saunders Company, Philadelphia, pp: 287-296, 1988.
75. Lesch K-P, Gross S : Estrogen receptor immunoreactivity in meningiomas: comparison with the binding activity of estrogen, progesterone, and androgen receptors. **J Neurosug** 67: 237-243, 1987
76. Ludwin SK, Rubinstein LJ, Russel DS: Papillary meningiomas ; a malignant variant of meningioma. **Cancer** 36: 1363-1373, 1975.
77. Mailleux P et al : Neurotensin high affinity binding sites endopeptidase 24.11 are present respectively in the meningotheial and in the fibroblastic components of human meningiomas **Peptides II** : 1245-1253, 1990
78. Mailleux P, Vanderhaegen J-J : Cholecystokinin receptors of type A in the human dorsal medulla oblongata and meningiomas, and of B type in the small cell lung carcinomas, **Neurosci Lett** 117 : 243-247, 1990
79. Martuza RL, Miller DC, MacLaughlin DT: Estrogen and progestin binding by cytosolic and nuclear fractions of human meningiomas. **J Neurosurg** 62:750-756, 1985.
80. Maxwell M, Galanopoulos T, Neville-Golden J: Expression of androgen and progesterone receptors in primary human meningiomas. **J Neurosug** 78 : 456-462, 1993
81. May PL et al : The prediction of recurrence in meningiomas. **J Neurosurg** 71: 347- 351, 1989.
82. Meese E, Blin N, Zang KD : Loss of heterozygosity and the origin of meningiomas. **Hum Genet** 77:349-351, 1987
83. Mirimanof RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL: Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. **J Neurosurg** 62:18-24, 1985.
84. Modan B, Baidatz D, Mart H : Radiation-induced head and neck tumors. **Lancet** 1: 277-279, 1974

85. Morimura T, Kitz K, Budka H: In situ analysis of cell kinetics in human brain tumors. A comparative immunocytochemical study of S phase cells by a new in vitro bromodeoxyuridine-labeling technique, and proliferating pool cells by monoclonal antibody Ki-67 **Acta Neuropathol** (Berl) 77: 276-282, 1989.
86. Mosnier JF, Perred AG., Bruno J.: Expression of the Bcl-2 oncoprotein in meningiomas. **Am. J. Clin. Pathol**, 106 (5): 652-659, 1996.
87. Murray PG, Boldy DAR, Crocker J, Ayres JG: Sequential demonstration of antigens and AgNORs in frozen and paraffin sections **Journal of Pathology** 159: 169-172, 1989
88. Ojeda VJ, Stokes BA, Woodland P, : Meningioma occurring twenty-three years after a successfully treated cerebellar medulloblastoma: Case report. **Aust N Z J Surg** 57:133-135, 1987
89. Olivecrona H. The cerebellar angioreticulomas. **J Neurosurg.** 1952; 9:317-330
90. Olson JJ, Beck DW, Schlechte JA, Loh PM: Effect of antiprogesterone RU-38486 on meningioma implanted into nude mice. **J Neurosurg** 66:584-587, 1987.
91. Orita T, Kajiwara K, Nishizaki T, Ikeda N, Kamiryo T, Aoki H: Nucleolar organizer regions in meningiomas. **Neurosurgery** 26:43-46, 1990.
92. Osborn AG: **Diagnostic Neuroradiology** (ed) Mosby-Year Book, ch : 14, pp: 579-625, 1994
93. Ozonoff MB, Burrows EH. Intracranial calcification. In : Newton TH, Potts DG, eds. **Radiology of the skull and brain : the skull**, vol 1, book 2. St louis : CV Mosby, 823-873, 1971.
94. Parisi JE: Non glial neoplasms. Part 1. In **Neuropathology Review**. JE Parisi(Dir), AFIP, Maryland, pp:189-194, 1988.
95. Partington MD, Davis DH: Radiation-induced meningioma after treatment for pituitary adenoma : case report and literature review. **Neurosurg** 26:329-331, 1990

96. Pertuiset B, Farah S, Clayes L, et al: Operability of intracranial meningiomas. Personal series of 353 cases. **Acta Neurochir (Wien)** 76: 2-11, 1985
97. Philippon J, Foncin JF, Grob R, Srour A, Poisson M, Pertuiset BF: Cerebral edema associated with meningiomas: possible role of a secretory-excretory phenomenon. **Neurosurg** 14(3): 295-301, 1984.
98. Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himer G, Pigeon F, Adnet JJ: Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at optical level **Histochem J** 18:5-14, 1986
99. Raggendorf W, et al : Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67 **Acta Neuropathol (Berl)** 73: 361-364, 1987
100. Rahringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AF. Incidence and clinicopathological features of meningioma. **J Neurosurg** 1989 ; 71: 665-672
101. Reubi JC et al : High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. **J Clin Endocrinol Metab** 63: 433-438, 1986.
102. Robbins Stanley L., et. all: **Pathologic Basis of Disease** (ed.). WB. Saunders Company, 1994.
103. Rouleau GA, Wertelecki W, Haines JL: Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22, **Nature** 329: 246-248, 1987.
104. Rowlands DC, Ayres JG, Crocker J: The effect of different fixatives and length of fixation time on subsequent AgNOR staining for frozen and paraffin-embedded tissue sections **Histochemical Journal** 25: 123-132, 1993
105. Rubinstein LJ: **Tumors of the central nervous system**. AFIP, Washington DC, pp:169-204, 1972.
106. Russell DS, Rubinstein LJ: **Pathology of tumours of the nervous system**. 5th Ed., London, Edward Arnold, pp:449-532, 1989 .

107. Rüschoff J, et al : Evaluation of nucleolus organizer regions (NORs) by automatic image analysis: a contribution to standardization **Journal of Pathology** 161: 113-118, 1990
108. Sadler TW: **Langman's medical embryology**. 6th Ed., Williams & Wilkins, Baltimore, pp.352-386, 1990.
109. Sakr WA, et al: Measurement of cellular proliferation in human prostate by AgNOR, PCNA, and SPF **The Prostate** 22: 147-154, 1993
110. Satoshi Nakasu et. al: Meningioma: Proliferating Potential and Clinicoradiological Features. **Neurosurg**. Vol 7, no 6, 1049-1055, 1995.
111. Scarpelli M, Montironi R, Sisti S, Mariuzzi GM, Brancorsini D, Collar Y, Rychlicki F, Ansuini G. Quantitative evaluation of recurrent meningiomas. **Path Res Pract** 185:746-751, 1989.
112. Scheithauer BW: Tumors of the meninges: proposed modifications of the World Health Organization classification, **Acta Neuropathol** 80:343-354, 1990.
113. Schiffer J, Avidan D, Rapp A: Posttraumatic meningioma. **Neurosurg** 17:84- 87, 1985.
114. Schmidek HH (ed): **Meningiomas and Their Surgical Management**. Philadelphia : Saunders, 1991
115. Schoenberg BS, Christine BW, Whisnant JP. The descriptive epidemiology of primary intracranial neoplasms: the Connecticut experience. **Am J Epidemiol** 1976;104: 499-510.
116. Schoenberg BS, Christine BW, Whisnant JP: Nervous system neoplasms and primary malignancies of other sites: the unique association between meningiomas and breast cancer: **Neurology** 25: 705-712, 1975.
117. Schröder R. et al: The relationship between Ki-67 labeling and mitotic index in gliomas and meningiomas. Demonstration of the variability of the intermitotic cycle time. **Acta Neuropathol (Berl)** 82: 389-394, 1991.

118. Shibuya M, et al ; Proliferative potential of brain tumors: Analyses with Ki-67 and anti-DNA polymerase alpha monoclonal antibodies, bromodeoxyuridine labeling and nucleolar organizer region counts. **Cancer** 71: 199-206, 1993
119. Shiurba RA et al : Epidermal growth factor receptor in meningiomas is expressed predominantly on endothelial cells, **Cancer** 62 : 2139-2144, 1989
120. Simpson D. The Recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 20: 22-39, 1957.
121. Skullerd K, Loken AC: The prognosis in meningiomas- **Acta Neuropathol** (Berl) 29:337-344,1974.
122. Sridhar K, Ramamurthi B : Intracranial meningioma subsequent to radiation for a pituitary tumor: Case report. **Neurosurg** 25:643-645, 1989
123. Stefanescu L, Horvath E, Kovacs K: Argyrophil organizer region proteins (AgNOR) in adenohypophysial cells and adenomas of the human pituitary **Modern Pathology** 2: 192-199,1989
124. Stephen S. Sternberg: **Histology for Pathologists** (ed.). Raven Press, New York, 1992.
125. Sutherland GR, Florell R, Louw D: Epidemiology of primary intracranial neoplasms in Manitoba, Canada, **Can J Neurol Sci** 14; 586-592, 1987.
126. Suzuki T, et al: Discerning malignancy in human adrenocortical neoplasms : utility of DNA flow cytometry and immunohistochemistry **Modern Pathology** 5: 224-231,1992
127. Taveras JM, Wood EH. **Diagnostic Neuroradiology** , 2 nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1976.
128. Wang JL et al : Expression of PDGF beta receptors in human meningioma cells, **Int J Cancer** 46: 772-778,1990.

129. Weisman AS, Raguet SS, Kelly PA: Characterization of the epidermal growth factor receptor in human meningiomas, **J Neurosurg** 27: 161-165, 1967.
130. Weller RO: Tumours of the nervous system. In **Nervous System Muscle and Eyes**. Vol.4. Symmers WStC (Ed), Churchill Livingstone, New York, pp.427-503, 1990.
131. **WHO Meeting on Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System**. Zürich, 3 April, 1990.
132. Wilson CB: Meningiomas: genetics, malignancy and the role of radiation in induction and treatment **J Neurosurg** 81: 666-675, 1994.
133. Zimmerman RD, Fleming CA, et al: Magnetic Resonance imaging of meningiomas. **AJNR** 6: 149-157, 1985.
134. Zimmerman HM. Brain tumors; their incidence and classification in man and their experimental production. **Ann NY Acad Sci** 1969; 159: 337-359.
135. Zulch KJ: **International histological classification of tumours. 21. Histologic typing of tumours of the central nervous system.**, WHO, Geneva, pp:53-58, 1979.
136. Zulch KJ. **Brain tumors: their biology and pathology** ; 2 nd ed. New York : Springer, 1965;62-69.