

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**MENİNGİOMLARDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-10 ENZİMİNİN
BİYOLOJİK DAVRANIŞ VE PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA KORUCU**

**DANIŞMAN
PROF. DR. BAYRAM ÇIRAK**

DENİZLİ - 2016

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**MENİNGİOMLARDA MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-10
ENZİMİNİN BİYOLOJİK DAVRANIŞ VE PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA KORUCU**

**DANIŞMAN
PROF. DR. BAYRAM ÇIRAK**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2015TPF021 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

Prof. Dr. Bayram Çırak danışmanlığında Dr. Mustafa Korucu tarafından yapılan “Meningiomlarda matriks metalloproteinaz-10 enziminin biyolojik davranış ve prognoz üzerine etkisi” başlıklı tez çalışması 01/06/2016 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Nöroşirürji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN: Prof. Dr. Bayram Çırak

ÜYE: Doç. Dr. Mevci Özdemir

ÜYE: Yard. Doç. Dr. Ali Yılmaz

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
22.08/2016

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı
Doç. Dr. Şahika Pınar AKYER
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

Tıbbın en zor ve en çok disiplin, özveri gerektiren bölümlerinden birinde asistanlığım boyunca her türlü konuda bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, haklarını ödeyemeyeceğim değerli hocalarım Prof. Dr. Bayram Çırak'a, Prof. Dr. Erdal Coşkun'a, Prof. Dr. Feridun Acar'a, Doç. Dr. Mevci Özdemir'e, Yrd. Doç. Dr. Veli Çıtışlı'ya, Yard. Doç. Dr. İsmail Demir'e, Patoloji ana bilim dalında Prof. Dr. Nagihan Yalçın, Prof. Dr. Metin Akbulut hocama, Araştırma Görevlisi arkadaşım Bayram Yılmaz'a ayrıca tez danışmanım olarak tez sürecinde bana her türlü yardımı esirgemeyen, benimle en zor şartlarda bile ilgilenen Prof. Dr. Bayram Çırak'a ve birlikte çalıştığım değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tezimin teknik kısmında yardımcı olan tüm laboratuvar personeline, bu süre içinde bana her anlamda destek olan, beni sabırla bekleyen hayat arkadaşım Hatice'ye, bu günlere gelmem için her türlü fedakarlıkta bulunan anne, babama ve kardeşlerime ve bu süreçte kendilerini ihmal ettiğim çocuklarım Yusuf Eren ve Yiğit'e teşekkür ederim.

Dr. MUSTAFA KORUCU

Denizli, 2016

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	X
İNGİLİZCE ÖZET	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
TARİHÇE	3
ANATOMİ.....	4
EMBRİYOLOJİ.....	4
EPİDEMİYOLOJİ.....	6
ETYOLOJİ.....	6
PATOLOJİ.....	8
HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMA.....	8
Meningotelyal Meningiom	10
Fibroplastik Meningiom.....	11
Transizyonel Meningiom.....	11
Psammomatöz Meningiom	11
Anjiomatöz Meningiom	11
Mikrokistik Meningiom.....	11
Sekretuar Meningiom.....	12
Lenfoplazmositik Meningiom	12
Metaplastik Meningiom	12
Berrak Hücreli Meningiom	12
Kordoid Meningiom.....	12

Atipik Meningiom	13
Papiller Meningiom	13
Rabdoid Meningiom	13
Anaplastik Meningiom	13
KLİNİK	16
RADYOLOJİ	20
TEDAVİ	22
EKSTRASELLÜLER MATRİKS	25
MATRİKS MAETALLOPROTEİNAZLAR (MMPs)	27
KANSER GELİŞİMİNDE MMP'LERİN ETKİSİ	29
MMP'LER İLE HÜCRE BÜYÜMESİ İLİŞKİSİ	29
MMP'LERİN APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİSİ	30
TÜMÖR METASTAZINDA MMP'LERİN ROLÜ	30
MMP-10 (STROMELYSİN-2)	31
Kİ-67 PROLİFERASYON İNDEKSİ (Kİ-67 PI)	31
GEREÇ VE YÖNTEM	33
ETİK KURUL ONAYI	33
OLGULARIN SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRME	33
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA	33
BOYANMA DERECELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	34
MMP-10 (Stromelysin-2)	34
İSTATİKSEL İNCELEME	35
BULGULAR	36
NÜKSE GÖRE DEĞERLENDİRMELER	39
HİSTOPATOLOJİK GRADE DEĞERLENDİRMELER	40
Kİ-67 PI DERECE SİNE İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER	41
MMP-10 BOYANMA PATERNİNE İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER ...	42
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	61

SİMGELER ve KISALTMALAR

- BBT:** Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS : Beyin omurilik sıvısı
CEA : Karsino Embryonic Antijen
HCG : Human koryonik gonadotropin
DNA : Herediter diffüz mide kanseri
H&E : Deoksiribo nükleid asid
EGF : Epitelyal growth faktör
IGF-B: İnsülin like growth faktör beta
Kİ-67 PI : Ki-67 Proliferasyon indeksi
KİBAS : Kafa içi basınç artışı
MMPs : Matriks metalloproteinazlar
MRG : Manyetik rezonans görüntüleme
MT-MMP : Membrane tip matriks metalloproteinaz
NF-2 : Nörofibratozis tip 2
PAS : Peryodik asid schiff
RNA : Ribonükleik asid
SP: Serebellopontin
SPARC : Secreted protein asidic and rich in cysteine
UPA: Ürokinaz plasminojen aktivatörü
WHO : World Health Organization
VEGF : Vasküler endotelyal growth faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Histopatolojik Görüntüler.....	15
Şekil 2 İmmünohistokimyasal markerların görüntüleri	34



TABLÖLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	WHO tarafından yapılmış meningiom sınıflamalar.....	9
Tablo 2	WHO 2007 Meningiom Sınıflaması.....	10
Tablo 3	Lokalizasyona göre meningiomların klinik bulguları.....	17
Tablo 4	Meningiomlarda Simpson Cerrahi Evrelemesi.....	24
Tablo 5	Meningiomlarda Kobayashi Cerrahi Sınıflaması	24
Tablo 6	MMP tipleri, kodlandıkları kromozom bölgeleri ve substratları	28
Tablo 7	Preop yakınmaların dağılımı.....	36
Tablo 8	Lokalizasyonlara göre dağılımlar.....	37
Tablo 9	Ödem, nüks ve histopatolojik grade dağılımı.....	37
Tablo 10	Histopatolojik alt tiplerin dağılımı.....	38
Tablo 11	Cerrahi sınıflamalar.....	39
Tablo 12	Nükse göre cerrahi sınıflamaların değerlendirmeleri.....	39
Tablo 13	Histopatolojik Grade göre lokalizasyonların dağılımı.....	40
Tablo 14	Peritümöral ödem ile lokalizasyonların ilişkisi.....	41
Tablo 15	Kİ-67 proliferasyon indeksi derecelendirmesinin dağılımı	41
Tablo 16	Kİ-67 proliferasyon indeksine göre histopatolojik grde ve nüks değerlendirmesi.....	42
Tablo 17	MMP-10 parametrelerinin dağılımı.....	43
Tablo 18	Grade, alt tip, nüks varlığına ve Kİ-67 yüzdelerine göre MMP-10 boyanma derecesinin değerlendirilmesi.....	44
Tablo 19	Grade, alt tip, nüks varlığına ve Kİ-67 yüzdelerine göre MMP-10 boyanma alanının değerlendirilmesi.....	45
Tablo 20	Grade, alt tip, nüks varlığına ve Kİ-67 yüzdelerine göre MMP-10 ekspresyon indeksi değerlendirilmesi	47
Tablo 21	Nodal evre sağkalım ilişkisi.....	66

ÖZET

Meningiomlarda MMP-10 enziminin biyolojik davranış ve prognoz üzerine etkisi

DR. MUSTAFA KORUCU

Meningiolar; biyolojik davranış yönünden genel itibariyle benign karakterdeki tümörlerdir. Bazı meningiom alt tipleri histopatolojik olarak benign olmalarına rağmen, bazılarıda agresif karakter gösterebilirler. Meningiolar WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından, 1979, 1997, ve 2000 yıllarında üç kez sınıflandırılmışlardır. Son olarak benign (Grade I), atipik (Grade II), anaplastik (GradeIII), olarak üç gruba ayrılmışlardır. Meningiolar sinir sisteminin en sık görülen tümörlerinden olup tüm primer beyin tümörlerinin %14-20'ünü ve spinal tümörlerin %27'sini oluştururlar. Meningiolar; erkeklerde tüm intracranial tümörlerin %20'sini, kadınlarda %40'ını oluşturur. Amerikan Ulusal Beyin Tümörü Komitesinin yapmış olduğu çalışmada hastalığın prevalansının yüz bin bireyde 97.5 olduğu tespit edilmiştir. Bazı meningiom alt tipleri histopatolojik olarak benign olmalarına rağmen, bazılarıda agresif karakter gösterebilirler. Bu nedenle meningioların biyolojik davranış paterninin önceden bilinmesi her zaman mümkün değildir. Bu gelişmeler tümörlerin davranış biyolojisi kavramını ortaya çıkarmış ve araştırmacıları bu yönde çalışmaya yöneltmiştir. Bu gelişmeler moleküler biyoloji ile ilgili tekniklerin ilerlemesi ile ivme kazanmıştır. İmmünohistokimyasal tekniklerin ilerlemesi ile ekstrasellüler matriks içerisindeki proteinlerin yapısı, elektron mikroskopisinin kullanılması ile de ekstrasellüler matriksin yapı ve fonksiyonları ortaya konmuştur. Matriksmetalloproteazlar ve onların inhibitörleri tanımlanmış ve daha sonra bu enzimler ile kanser gelişimi arasında ilişki kurulup çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Bizde çalışmamızda; matriks metalloproteinaz 10 (MMP-10) enziminin meningiolar üzerindeki biyolojik davranışını ve prognoz üzerine etkisi olup olmayacağını araştırdık. Çalışmaya 2006-2014 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde opere olan ve meningiom tanısı alan 74 hasta dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, preoperatif yakınma, meningiom lokalizasyonu, peritümöral ödem, Simpson ve Kobayashi cerrahi grade, meningiom histotolojik alt tipi, meningiom grade, nüks bilgileri klinik

kayıtlardan çıkarıldı. Olgulara ait patolojik bilgiler, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji AnaBilim Dalı arşivinden, patoloji raporlarından alındı. Olgulara ait preparatlar çok başlı mikroskopta tekrar değerlendirilerek tümörü en iyi temsil eden preparat seçildi ve bloğu arşivden çıkarılarak MMP-10 antikorları ile immünohistokimyasal boyanma yapıldı. Buna göre; hastaların ortalama yaşı 54,8 olup, olguların %68,9'u kadın saptandı. En sık başvuru şikayeti baş ağrısı, kuvvetsizlik ve nöbet saptandı. histopatolojik olarak 45 olgu grade I, 20 olgu grade II, 9 olgu ise grade III saptandı. Konveksite lokalizasyonlu olguların %74'ü grade I bulundu. Sfenoid kanat lokalizasyonlu olguların peritümöral ödem oranı yüksek saptanırken, konveksite lokalizasyonlu olguların düşük saptandı. KI-67 PI derecesi yüksek olguların nüks etme oranı yüksek saptandı. MMP-10 sadece agresif meningiomlarda değil benign meningiomlarda da ekspresyon edilen bir proteazdır. Tümör hücrelerinin etrafında matriks yıkımı yaparak tümör hücrelerine alan açmakta ve hücrelerin migrasyonunu arttırarak invazyonda rol almaktadır. MMP-10 immünohistokimyasal boyama hem boyama derecesi hemde boyama alanı olarak değerlendirildi. Bu iki parametre kullanılarak ekspresyon indeksi elde edildi. MMP-10 ekspresyonu anaplastik meningiomlarda ve transizyonel meningiomlarda yüksek saptanırken, fibroblastik tip olgularda düşük saptandı. Grade II ,Grade III ve nüks olgularda MMP-10 ekspresyonu yüksek saptandı. KI-67 ekspresyon yüzdesi ile MMP-10 ekspresyon indeksi arasında korelasyon saptandı. Dolayısı ile proliferasyon potansiyelini gösterme açısından önemli bir gösterge olabilir. Bu çalışmada MMP-10 enziminin agresif karakterdeki meningiomlar ile ilişkili olduğu saptandı. Bu enzimin meningiomların biyolojik davranış ve prognozunda rol alabileceği düşünülmüştür. MMP-10 enziminin proliferasyon marker olarak kullanılabilceği saptandı. Bu yüzden araştırılan bu belirteçler aracılığı ile tümörlerdeki hala bilinmeyen malignite sebebi önceden tanınabilecek ve tedavi planında büyük değişiklikler olacaktır.

Anahtar kelimeler: Meningiom, histopatolojik alt tip, matriks metalloproteinaz.

SUMMARY

The Effect of MMP-10 Enzyme on Biological Behavior and Prognosis of Meningiomas

DR MUSTAFA KORUCU

Meningiomas are generally benign tumors in terms of their biological behavior. Despite some histopathological subtypes of meningiomas are benign, some others may show aggressive behavior. Meningiomas were classified three times by WHO (World Health Organization) in 1979, 1997, and 2000. Finally they are divided into three groups which are benign (Grade I), atypical (Grade II), anaplastic (Grade III). Meningiomas are one of the most common tumors of the nervous system and they constitute 27% of all primary brain tumors and 14-20% of spinal tumors. Meningiomas are the cause of 20% of all intracranial tumors in men, 40% in women. The prevalence of the disease have been determined as 97.5 in one hundred thousand in the study made by American National Brain Tumor Society. Despite some histopathological subtypes of meningiomas are benign, some others may show aggressive behavior. Therefore, it is not always possible to know the biological behavior of meningiomas at the beginning of disease. These developments have put forward the concept of the biological behavior of tumors and has led researchers to work on this topic. These developments have been accelerated by the advance of techniques of molecular biology. Advancements of immunohistochemical techniques have revealed the structure of proteins in the extracellular matrix and using of electron microscopy demonstrated extracellular matrix structure and function. Matrixmetalloproteases and their inhibitors are identified and then some association between these enzymes and cancer development have been settled and studies are started on this topic. In the present study; we investigated the biological behavior of the matrix metalloproteinase 10 (MMP-10) enzyme on meningiomas and whether it has effect on prognosis or not. We enrolled 74 patients in our study who got meningioma diagnosis and were operated in the Pamukkale University Neurosurgery Clinic between 2006-2014. Age, gender, preoperative symptoms, localization of meningioma, peritumoral edema, Simpson and Kobayashi surgical grade, histological subtype of meningioma, the meningioma grade, recurrence rate data were found in the clinical records . Pathological data of the cases were taken from

archives of Department of Medical Pathology, Pamukkale University, School of Medicine. Slices of the cases were reevaluated in a multi-headed microscope again, the best slice to represent the tumor was selected. Its block was found in the archive and was stained with MMP-10 immunohistochemical antibodies. The average age of patients was 54.8, and 68.9% of cases were women. The most common complaints were headache, weakness and seizures. 45 patients were grade I, 20 cases were grade II, and 9 cases were grade III on the histopathological examination. 74% of cases who had localization of convexity were found as grade I. Peritumoral edema rate was detected higher in sphenoid wing localized cases but it was lower in patients with localization of convexity. Recurrence rate was high in patients with high degree of Ki-67 PI. MMP-10 is a protease which is expressed in not only aggressive meningiomas but also in benign meningiomas. MMP-10 opens new areas around the tumor cells by matrix destruction and is involved in the invasion of cells by increasing the migration. MMP-10 immunohistochemical staining was evaluated according to the degree of staining and the staining area. Index expression was obtained using these two parameters. MMP-10 expression was detected high in anaplastic meningioma and transitional meningiomas and it was lower in fibroblastic cases. MMP-10 expression was high in Grade II, Grade III cases and the cases with recurrence. The percentage of Ki-67 expression was correlated with the expression of MMP-10 index. Therefore, this may be an important indicator in terms of showing the potential for proliferation. In this study, MMP-10 enzyme was found to be associated with meningiomas in aggressive character. It is thought that the enzyme may play a role in the biological behavior of meningioma and its prognosis. It is found that MMP-10 enzyme can be used as a proliferation marker. So, through investigating these markers, the causes of malignancy which are still unknown, can be recognized earlier and there will be major changes in the treatment plan.

Key Words: Meningioma, histopathological subtype, matrix metalloproteinase

GİRİŞ

Meningiomlar; biyolojik davranış yönünden genel itibariyle benign karakterdeki tümörlerdir. Bazı meningiom alt tipleri histopatolojik olarak benign olmalarına rağmen, bazılarında agresif karakter gösterebilirler. Bu nedenle meningiomların biyolojik davranış paterninin önceden bilinmesi her zaman mümkün değildir (1).

Önceki yapılan bazı çalışmalarda tümörün yerleşim yeri, çevre dokulara invazyon, yaş, cinsiyet, cerrahi rezeksiyon derecesi ile prognoz arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir.

Meningiomlar WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından, 1979, 1997, ve 2000 yıllarında üç kez sınıflandırılmışlardır. Son olarak benign (Grade I), atipik (Grade II), anaplastik (GradeIII), olarak üç gruba ayrılmışlardır. 2007 sınıflamasında atipi kriterleri olarak; selülarite artışı, mitotik indeks, küçük hücre formasyonu, nekroz, serebral invazyon, hücre çekirdeğinde belirginleşme kullanılmıştır(2). Bazı grade I meningiomlar sık nüks etmekte, daha agresif seyir izleyebilmekte, hatta ekstrakranial metastaz yapabilmektedirler. Bunun yanında bazı çok küçük tümörler çok fazla peritümöral ödem yaparken bazıları çok büyük hacimlere ulaşmalarına rağmen ödem yapmazlar.

Son yıllarda nöroradyolojik tekniklerin gelişmesiyle erken tanı, ameliyat tekniklerinin ve cerrahi malzemelerin gelişmesiyle de cerrahi başarı ciddi oranda artış göstermiştir. Bu nedenle beyin cerrahisi pratiğinde sürekli gelişmeler görülen patolojiler arasındadır.

Bu gelişmeler tümörlerin davranış biyolojisi kavramını ortaya çıkarmış ve araştırmacıları bu yönde çalışmaya yöneltmiştir. Bu gelişmeler moleküler biyoloji ile ilgili tekniklerin ilerlemesi ile ivme kazanmıştır. İmmünohistokimyasal tekniklerin ilerlemesi ile ekstrasellüler matriks içerisindeki proteinlerin yapısı, elektron mikroskopisinin kullanılması ile de ekstrasellüler matriksin yapı ve fonksiyonları ortaya konmuştur. Matriksmetalloproteazlar ve onların inhibitörleri tanımlanmış ve daha sonra bu

enzimler ile kanser gelişimi arasında ilişki kurulup çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Meningiomların davranış biyolojisini anlamak için ekstrasellüler matrikste bulunan SPARC (Osteonektin, BM-40), Tenascin, gibi proteinler ve MMP-1, MMP-2, MMP-3 MMP-9, MMP-11, gibi metalloproteazlarla ilgili çalışmalar yapılmıştır.

MMP-10, matriks metalloproteinazlardan biri olarak, larinks, dil, cilt ve mukozadaki SCC, özefagus, serviks, akciğer tümör çeşitlerinde tespit edilmiştir. MMP-10 ile ilgili olarak tümör invazyonundaki rolüne dair çeşitli çalışmalar ortaya konmuştur.

Çalışmamızda; meningiomlarda matriks metalloproteinazlardan MMP-10 enzim ekspresyonunu inceledik. Bu enzimin meningiom alt tipi, grade, Ki-67 proliferasyon indeksi ve tümör nüksü ile ilişkisini araştırdık. Böylece MMP-10'un meningiomların biyolojik davranışında ve meningiom olgularında prognostik faktör olarak rol alan neoplastik marker olup olamayacağını göstermeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Doğu Almanya'da 1933 yılında yapılan arkeolojik kazı sonucunda, pleopatolog olan Czarnetzki ve ark.yaklaşık 365.000 yaşında insan fosil spesmeni tespit ettiler (3). İlerleyen zamanlarda üç boyutlu bilgisayarlı tomografi ve endoskop yardımı ile yapılan incelemede kafa tasında hiperosteoz tespit edildi. 1990 yılında pleopatolog olan Anderson ve ark 30-35 yaşlarında milattan önce 1400 yıllarında yaşamış, sfenoid kanat meningiomlu insan fosili keşif edip yayınladılar (4).

Tüm bu pleopatolojik çalışmalar tarihte görülen ilk meningiom olgularını bize gösterse de ilk kez meningiom tanımını 1614 yılında Basel Üniversitesin'de Tıp Profesörü olan Felix Plater yapmıştır (5). Kişilik değişikliği, iştahsızlık gelişen daha sonraki peryotta 6 ay içinde kaybedilen hastaya otopsi yapan Plater, orta büyüklükte, beyin dokusundan kolayca ayrılan tümöral kitleyi tanımlamış ve yayınlamıştır. Bu vaka literatürde görülen ilk meningiom vakası olarak bilinir. İlk kez 1705 yılında Antonio Pacchioni araknoid granülasyon terimini dile getirmiş ve bu yapıların serebral lenfatik sistemin bir parçası olduğunu ileri sürmüştür. 1776 yılında Fransız cerrah Antoine Louis, meningiom nedeniyle ölen bir vaka yayınlamıştır. Jhon Cleland, 1864 yılında meningial tümörler ile pacchioni granülasyonları arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür (6). Martin Schmidt meningial tümörlerin araknoid cap hücrelerden köken aldığını savunmuş, 1915 yılında Cushing ile beraber yaptığı çalışma sonucu bu görüşünü destekleyici makale yayınlamışlardır (7). 1847 yılında, Virchow meningiomların granüler yapılar içerdiğini öne sürmüştür, 1864 yılında, Bouchard meningiomları, epitelyoma olarak isimlendirmiştir. Golgi meningiomları 1869 yılında endotelyoma olarak adlandırmıştır (8).

Cushing ve Eisenhardt, 1903-1932 yılları arasında 313 hastada meningiomların; klasifikasyonu, prognozu, bölgesel davranışı, cerrahisi ve sonuçlarını incelemişlerdir (9).

1970'lerin ortalarında bilgisayarlı tomografinin kullanıma başlanması ve kontrastlı görüntülerde küçük boyutlarda tümör dokuları tespit edildi. 1980'lerin

başlarında Manyetik Rezonans Görüntüleme tekniğinin kullanımı ile birlikte farklı planlarda görüntüler elde edilmeye başlandı. Bu sayede tanısal ve cerrahi planlama açısından önemli mesafe kaydedilmiş oldu (2).

Histopatolojik olarak, meningiomlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tarafından 1979, 1993, 2000 ve son olarak 2007 yılında sınıflandırıldı (1, 10, 11, 12). 1966 yılında Yaşargil, tarafından lokalizasyonuna göre meningiomlar sınıflandırıldı (13). 1957 yılında Simpson, cerrahi rezeksiyon derecesi ile tümör nüksü arasındaki ilişkiyi ortaya koyup, cerrahi rezeksiyon sınıflaması yaptı (14). 1994 yılında Kobayashi, bu evrelemeyi yenilemiştir (15).

Embriyoloji

Meningiomlar araknoidal cap hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. Araknoid cap hücreleri araknoid granülasyonların tepesinde bulunur. Meninksler üç tabakadan oluşur; Duramater, araknoid, piamater.

Döllenmenin 22-24. günlerinde nöral tüp etrafında nöral krest kaynaklı monosellüler hücre tabakası gelişir. Bu tabaka daha sonra pia matere farklılaşır. 33-41. günlerde tüm santral sinir sistemi çok tabakalı mezenkimal hücrelerle çevrilir. Bu tabakadan araknoid ve dura mater gelişir. Araknoid iki grup hücreden oluşur, birinci grup duraya yakın olarak devam eder ve araknoid bariyer hücrelerini oluşturur. İkinci grup pia matere daha yakın olan araknoid trabeküller ve köprüler oluşturan hücreler içerir. Bu hücreler subaraknoid bölgeden pia mater'e geçişi sağlar. Araknoid yüzeyleri basit skuamöz epitelle örtülmüştür. Araknoid avasküler bir yapıdır ancak beslenmesini dura materden sağlar. Bu nedenle meningiomlar çoğunlukla duradan kanlanır. Yer yer araknoid durayı delerek dura materde bulunan venöz sistemlerde sonlanan araknoid villüsleri yaparlar (16,17,18,125).

Anatomi

Meninksler merkezi sinir sistemini çevreleyen, duramater, araknoidmater ve piamaterden oluşan yapılardır. Duramater, periostal dura, meningial dura ve dural

bazal membrandan oluşmaktadır. Araknoidmater ise araknoid membran ve araknoid trabeküllerden meydana gelir (19).

Duramaterin iç tabakası araknoidmater için destek görevi görmekte birlikte, dış tabakası kalvaryumun iç tabakası ile yakın ilişki içindedir. Dural bazal membran yassı küçük hücreler ve yapısında kollajen liflerinin, elastik liflerin bulunduğu bir ekstrasellüler matriksten meydana gelmiştir. Dural bazal membran hücreleri, komşu araknoidmaterin bazal membran hücreleri ile ilişki içindedir (20, 21).

Araknoidmater ince bir yapı olmakla beraber, duramaterin iç tabakası ile yakın ilişki içindeki meningeal tabakadır. Araknoidmater subaraknoid mesafeye trabeküler çıkıntılar yapmaktadır. Bu trabeküler çıkıntıları araknoidmaterin bazalmembranı desteklemektedir. Ayrıca bu trabeküller subaraknoid mesafeyi kompartmanlara ayırmaktadır. Bu bazal membran hücreleri ve trabeküler çıkıntılar salkım şeklinde, düzenli, sıkı bir yapıya sahiptir. Bu yapılara, araknoid villus veya araknoid granülasyon denilmektedir. Bu yapılar subaraknoid mesafeden dural venöz yapılara ve sinüslere BOS transportundan sorumludur. Araknoid granülasyon direk olarak dura materi invaze edebilen, dural sinüsler ile ilişkili olabilen araknoid villusların daha büyük biçimine denir. Bu yapılara aynı zamanda Paccioni granülasyonu denir. Araknoid villuslar histolojik olarak fibröz kapsül, araknoid hücre tabakası, cap hücre tabakası ve santral kanal olmak üzere 4 katmandan oluşmaktadır. Santral kanalın dural sinüsler ile arasında epitelyal bir tabaka oluşur. Bu tabaka ile BOS'un dural sinüslere transportu sağlanır. Santral kanalın duvarını yoğun fibröz kapsül içerisinde yerleşmiş araknoid hücreler yapar. Bu hücrelerin yapısındaki oluk biçiminde bağlantı kanalları (gap junction, intermedite junction, tight junction ve desmosomlar), BOS'un subaraknoid mesafeden santral kanala, daha sonrasında dural sinüslere taşınmasında önemli rol oynar. Araknoid villuslardaki cap hücreleri, yoğun mitokondri ve endoplazmik retikulum içerirler. Parmaksı çıkıntılar yaparak subaraknoid mesafeden BOS transportunda rol alırlar. Yapılan çalışmalar ışığında meningeomların araknoid villuslardaki araknoidal cap hücrelerinden orijin aldığı saptanmıştır (22).

Epidemiyoloji

Meningiomlar sinir sisteminin en sık görülen tümörlerinden olup tüm primer beyin tümörlerinin %14-20'ünü ve spinal tümörlerin %27'sini oluştururlar.

Meningiomların bir kısmı ancak yapılan otopsilerde saptanabilmektedir. Yapılan otopsi çalışmalarında %1.4-%1.5 oranında meningioma olduğu saptanmıştır (23,24).

Meningiomlar; erkeklerde tüm intracranial tümörlerin %20'sini, kadınlarda %40'ını oluşturur (25). Ancak anaplastik meningiomlarda kadın erkek oranı eşit olduğu bildirilmiştir (26). Amerikan Ulusal Beyin Tümörü Komitesinin yapmış olduğu çalışmada hastalığın prevalansının yüz bin bireyde 97.5 olduğu tespit edilmiştir. Yıllık insidans oranının kadınlarda yüz binde 5.04 iken erkeklerde 2.46 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada Amerika'da yaşayan değişik ırklar arasında fark bildirilememiştir (25).

Meningiomlar sıklıkla hayatın dördüncü ve beşinci dekatlarında ortaya çıkan tümörlerdir. İnsidansı 40-60 yaş arasında pik yapmaktadır (27). Genelde her yaşta ortaya çıkabilmelerine rağmen genç erişkinlerde, adölesanlarda ve çocuklarda nadir görülürler. Çocukluk çağı meningiomları diğer dekadlara göre daha kistik ve daha agresif olma eğilimindedir. İnsidansı %1.2- 1.9 arasında değişmekte olup kadın/erkek farkı göstermemektedir (28,29).

Etyoloji

Meningiomların etyolojisi hakkında ionize radyasyon dışında kesin kanıtlar olmamakla birlikte, özellikle viral nedenler, yaşam tarzı, genetik faktörler meningiom oluşumu ile ilişkilendirilmişlerdir (30). Endojen ve ekzojen hormon kullanımı, elektromanyetik dalgalara maruz kalma, cep telefonu kullanımı, genetik varyasyonlar, diyabet, epilepsi, sigara, hipertansiyon, kafa travması ve alerjenler ile meningiomlar arasındaki ilişki amaçlı, çalışmalar yapılmıştır. Fakat hiçbir çalışma

sonucunda kesin ilişki saptanamamıştır (31,32,33).

1948 ile 1960 yılları arasında İsrail’de yaklaşık 20.000 kişi Tinea Capitis nedeni ile düşük doz radyoterapi almıştır. Munk ve ark bu popülasyonun içerisinde 11.000 kişi üzerinde yaptığı uzun süreli çalışma sonucunda, ilk kez ionize radyasyon ile meningiom arasında ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Bu çalışmaya göre ionize radyasyon alan grupla kontrol grubu karşılaştırıldığında, ionize radyasyon alan grupta meningiom görülme sıklığının 9.5 kez daha fazla olduğu görülmüştür. Sadetzki ve ark., ionize radyasyonun, DNA onarımı ve hücre siklusu üzerine yaptığı etki sonucu meningiom oluşumuna neden olduğunu ortaya atmışlardır (34). Hücre siklusunu kontrol eden Ki-Ras ve DNA onarım geni olan ERCC2’nin ionize radyasyonun etkisi ile yapısal değişikliğe uğradığı, bu yapısal değişiklikler sonucunda meningiom oluşum riskini arttırdığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, cyclin D1 ve p16 protoonkojenlerinin ionize radyasyonun etkisi sonucunda meningiom oluşumuna katkı sağladığını saptamışlardır. 1922 yılında Cushing’in yayınladığı çalışma ve daha sonra Gowers’in yaptığı çalışmada kafa travması ile meningiom oluşumu arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Fakat Annagers ve ark.yayınladığı 3587 vakalık yayında kafa travmasının meningiom oluşumunda katkısının olmadığı saptanmıştır (35,125).

Meningiom oluşumunda hormonal etkiler üzerine, yapılan bir çalışmada postmenapozal hormon replasman tedavisi alan bayanlarda meningiom riskinin arttığı saptanmıştır (30). Lee ve ark. gebeliğin meningiom gelişimi azalttığını ve postmenapozal bayanlarda meningiom gelişme riskinin daha az olduğunu ortaya koymuşlardır (36). Meningiomlarda hormon reseptörleri üzerine yapılan çalışmada benign meningiomların %70-90 oranında progesteron reseptörü sentezlediği tespit edilmiştir (37).

Meningiomer sitogenetik değişikliklerin tespit edildiği ilk solid tümördür. Meningiomerin büyük çoğunluğu sporadiktir (38). Özellikle otozomal dominant geçişli olan nörofibromatozis tip 2’nin meningiomer ile birlikteliği sık olup, daha nadir görülen Cowden sendromu, Li-Fraumenia sendromu, Turcot’s/Gardner

sendromu, Werner sendromu, Gorlin Sendromu, Von Hippel Lindau sendromlarında da meningiom geliştiği bildirilmiştir (11). NF2 geni 22q12 lokalizasyonunda bulunmaktadır (39). Ayrıca sporadik meningiomlarda %40-60 oranında NF2 mutasyonu saptanmaktadır (38). NF2 geninde meydana gelen mutasyon sonucunda, merlin (schwannomin) sentezi gerçekleşmez. Merlin membran proteini olup protein 4.1 ailesinin üyesidir. Protein 4.1R ve protein 4.1B kayıplarının meningiom oluşumunda rol oynadığı saptanmıştır. Calpain, merlin proteinin-1 yıkımından sorumlu enzim olup, meydana gelen heterozigozite kaybının meningiom oluşumunda farklı bir mekanizma meydana getirdiği gösterilmiştir (40,41). 1p, 6q, 10q, 14q ve 18q kromozomlarındaki kayıplar, 1q, 9q, 12q, 15q, 17q, 20q gen amplifikasyonlarının atipik ve anaplastik meningiom oluşumunda rol oynadığı, ayrıca anaplastik meningiomlarda 17q23 delesyonu ve 9q kromozom kaybının olduğu saptanmıştır (1,42).

Patoloji

Mikroskopik olarak tipik bir meningiom hücresi; sitoplazmik invajinasyon nedeniyle inklüzyon içeren yuvarlak ya da oval veziküller nukleuslu, membran sınırları belirgin olmayan bir görünüme sahiptir. Psammoma cisimcikleri meningiom hücresi için tipiktir ve epitelial membran antijeni %80 pozitif olduğu için tanıda değerlidir (43,44).

Meningiomların kemikte yapmış olduğu en belirgin değişiklik hiperosteozistir. Havers kanallarının hiperemik konjesyonu, mekanik etki, venöz staz ve hücrelerinin osteoblastlar içine metaplazik farklılaşmaları sebep olarak gösterilmektedir. Sıklıkla iç tabula tutulmakta fakat sfenoid kanat ve temporal kemik gibi kemiğin ince olduğu yerlerde dış tabulada tutulmaktadır (45).

Histopatolojik Sınıflandırma: Meningiomlar histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1979, 1993, 2000 yıllarında üç kez sınıflandırılmış, son olarak 2007 yıllarında güncellenmiştir. Tablo 1’de sınıflandırmalar görülmektedir (1, 10, 11,12).

Tablo 1: WHO tarafından yapılmış meningiom sınıflamalar

WHO 1979	WHO 1993	WHO 2000	WHO 2007
Klasik Meningiom	Klasik Meningiom	Benign Meningio	Benign Meningiom
Anaplastik Meningiom	Atipik Meningiom	Atipik Meningiom	Atipik Meningiom
	Malign Meningiom	Anaplastik Meningio	Anaplastik/ Malign

Son yapılan sınıflamalar sitolojik ve pattern analizi beraber yapılarak sınıflama yapılmıştır. Son olarak 2007 yılında yapılan sınıflamada, benign meningiomlar, meningotelyal, fibröz (fibroblastik), transizyonel, anjiomatöz, psammomatöz, sekretuar, lenfoplasmositik mikrokistik, ve metaplastik varyant olarak dokuz subgruba ayrılmıştır. Atipik (gradeII) meningiomlar, kordoid, berrak hücreli ve atipik olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. Grade III meningiomlar ise papiller, rabdoid ve anaplastik/malign olarak gruplandırılmıştır. Tablo 2’de WHO 2007 sınıflaması görülmektedir. 2007 sınıflamasında, atipik meningiom kriterleri; 10 büyük büyütme alanında 4 veya daha fazla mitotik hücre görülmesi veya 3 mitotik hücre görülmesine, selülarite artışı, küçük hücre formasyonu, nekroz, hücre çekirdeğinde belirginleşme, serebral invazyonun da eşlik etmesi gerekir. Anaplastik meningiom kriterleri ise, 10 büyük büyütme alanında 20 veya daha fazla mitotik hücre görülmesi gerekir (10).

Tablo 2: WHO 2007 Meningiom Sınıflaması

BENİGN (GRADEI)
Meningotelyal
Fibröz (fibroblastik)
Transizyonel
Psammomatöz
Anjiomatöz
Mikrokistik
Sekretuar
Lenfoplazmositik
Metaplastik
ATİPİK (GRADEII)
Kordoid
Berrak hücreli
Atipik
ANAPLASTİK (GRADEIII)
Papiller
Rabdoid
Anaplastik
DİĞER VARYANTLAR (GRADE'İ BELİRSİZ)
Büyük hücreli
Sklerozan
Onkositik
intrastoplazmik eozinofil içeren variant

Meningotelyal Meningiom (GradeI):

En sık görülen meningioma tipidir. İç içe geçmiş lobule hücre toplulukları şeklinde gross görünüşleri mevcuttur. Hücre çekirdekleri, oval santral yerleşimli olup, nükleoller net seçilemez. Tümöral hücreler köken aldığı araknoid cap hücrelerine morfolojik olarak çok benzerlik gösterirler. Transizyonel, fibröz ve psammomatöz meningiomlara göre psammoma cisimleri daha nadir görülür. Bu tümörler sıklıkla, sagittal sinüs ve konveksitede görülürler (46).

Fibroblastik Meningiom (Grade I):

Kollajenden ve retikülinden zengin matris içerisinde tümöral hücreler bulunmaktadır. Hücre çekirdekleri ince uzun, çubuksu şekildedir. Nükleer palisatlar görülür ve bunlara Verocay cisimleri adı verilir.

Transizyonel (mikst) Meningiom (Grade I):

Sinsityal ve fibröz patern içerirler. Tümöral bölgede sinsityal hücreler ile, ince işsi fibröz tip meningiom hücreleri iç içe görülür. Tümöral dokudaki sinsityal ve fibröz tip hücre oranları arasındaki yüzde hakkında bir bilgi bulunamadı (47).

Psammomatöz Meningiom (Grade I):

Çok miktarda psammoma cisimleri içermektedirler. Psammoma cisimleri zengin kalsiyum içeriğine sahiptir. Bu yüzden psammomatöz tip meningiomlarda kalsifikasyon sıktır. Psammoma cisimlerinin orijini hakkında, tromboze olmuş tümöral vasküler yapıların epitelial hücrelerinden köken aldığına dair görüş mevcuttur.

Anjiyomatöz Meningiom (Grade I):

Anjiyomatöz meningiomlar, vasküler yapıdan zengin olan meningiom tipidir. Vasküler yapıların duvarları kalınlaşmış ve sklerozedir. Yoğun vasküler yapıda olanlar, hemanjioperistom ve hemanjioblastom ile benzerlik gösterir.

Mikrokistik Meningiom (Grade I):

Az görülen meningiom tipidir. Mikroskopik olarak, uzun, yıldızlı şekilli hücrelerden meydana gelirler. Hücre sitoplazmaları açık renkli vakuoller içerirler. Vakuollü hücre stoplazmaları PAS + boyama gösterir.

Sekretuar Meningiom (Grade I):

Meningial ve transizyonel meningiomların epitelyal farklılaşması ile ortaya çıkarlar. Yağın olarak eozinofilik hyalin granülleri içeren zeminde, PAS + boyanma paterni gösteren tümörlerdir. Sekretuar meningiomların rezeksiyonundan sonra serum CEA düzeyi yüksek tespit edilmiştir. CEA düzeyi ile rekürrens arasında ilişki tespit edilmiştir. (48)

Lenfoplazmositik Meningiom (Grade I):

Yaygın olarak lenfoplazmosit infiltrasyonu görülür. Tümöral zemin meningotelyal meningiomla benzerlik gösterir. Yoğun miktarda plazma hücresi içeren tümör dokusunda, belirgin olarak kronik inflamatuvar hücreler görülür. Russell cisimleri görülebilir.

Metaplastik Meningiom (Grade I):

Fokal mezenşimal diferansiasyon gösteren, histopatolojik olarak meningotelyal, fibröz ve transizyonel tip meningiomlar ile benzerlik gösteren meningiomlardır.

Berrak Hücreli Meningiom (Grade II):

Sitoplazmik glukojen depozitlerine bağlı olarak, hücreler berrak görünümündedir. Peryodik asid schiff (PAS) + boyanma paterni gösteren hücreler içerirler. Genç erişkinlerde ve çocukluk yaş grubunda sık görülmektedir. Sık rekürrens ve BOS ile yayılım görülmektedir (49).

Kordoid Meningiom (Grade II):

Mikroskobik olarak tümör hücreleri, mukoid zeminde trabeküler veya kordon şeklinde dizilim gösterirler. Histopatolojik bulguları nedeniyle kordoma ile benzerlik

gösterir. Supratentoryal olarak yerleşimleri sıktır. Subtotal rezeksiyon sonrasında rekürrens potansiyeli oldukça fazladır

Atipik Meningiom (Grade II):

Oldukça agresif davranış paternine sahip, yüksek oranda nüks potansiyeli olan düşük oranda metastaz yapabilen meningiom grubudur. Mikroskopik olarak, artmış selüllerite, nükleer atipi, nükleus/sitoplazma oranında artış görülür. Özellikle spontan veya adacıklar halinde olan nekroz alanları atipik meningiomlar için daha spesifiktir (47).

Papiller Meningiom (Grade III):

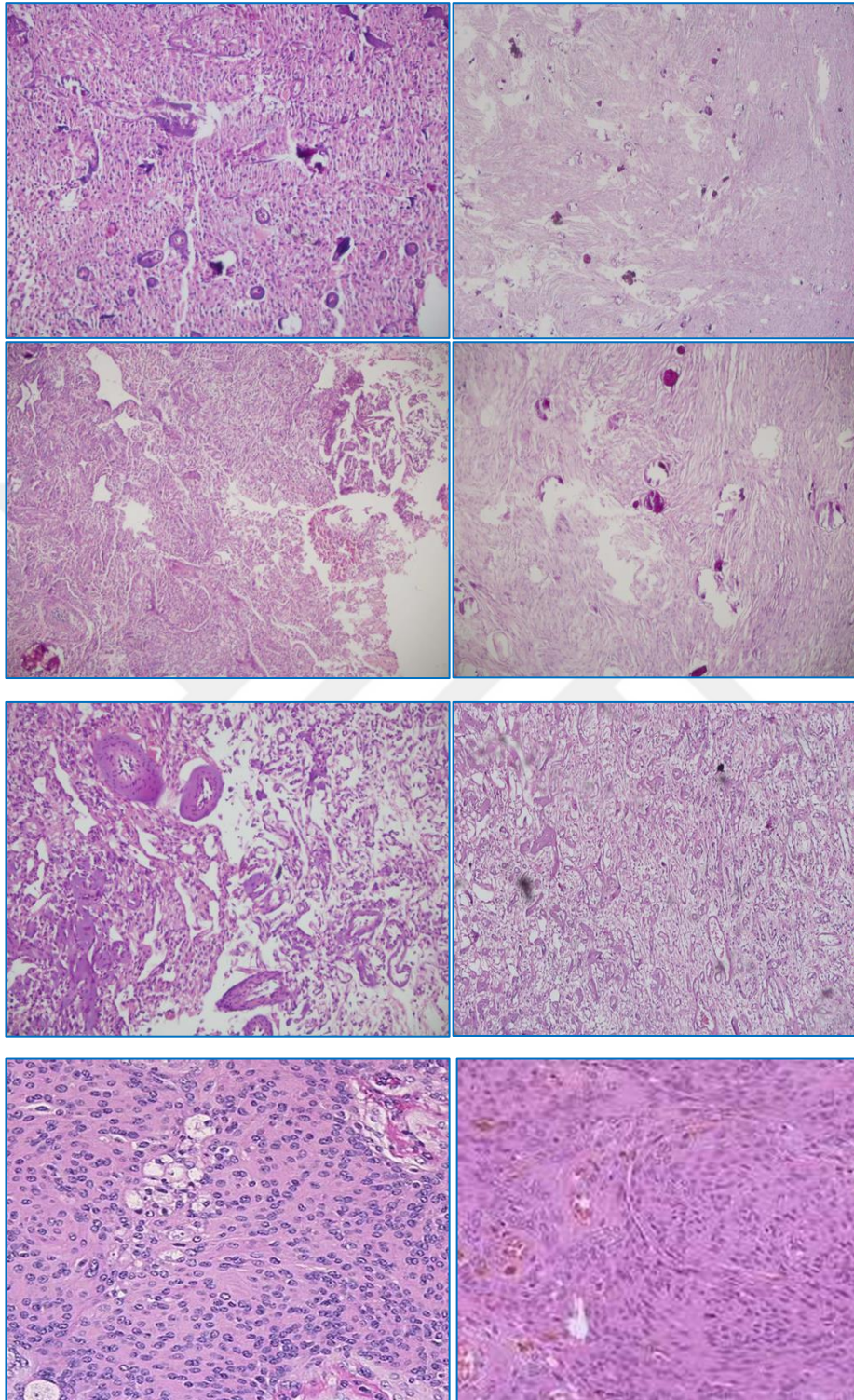
Perivasküler pseudopapiller yapılar nedeniyle bu ismi almışlardır. Histopatolojik olarak agresif meningiomların gösterdiği tüm özellikleri içerirler. Lokal rekürrens, metastaz ve beyin invazyonu eğilimleri oldukça fazladır. Çocukluk çağında görülme sıklığı fazladır. Genellikle akciğere metastaz yaparlar. (50).

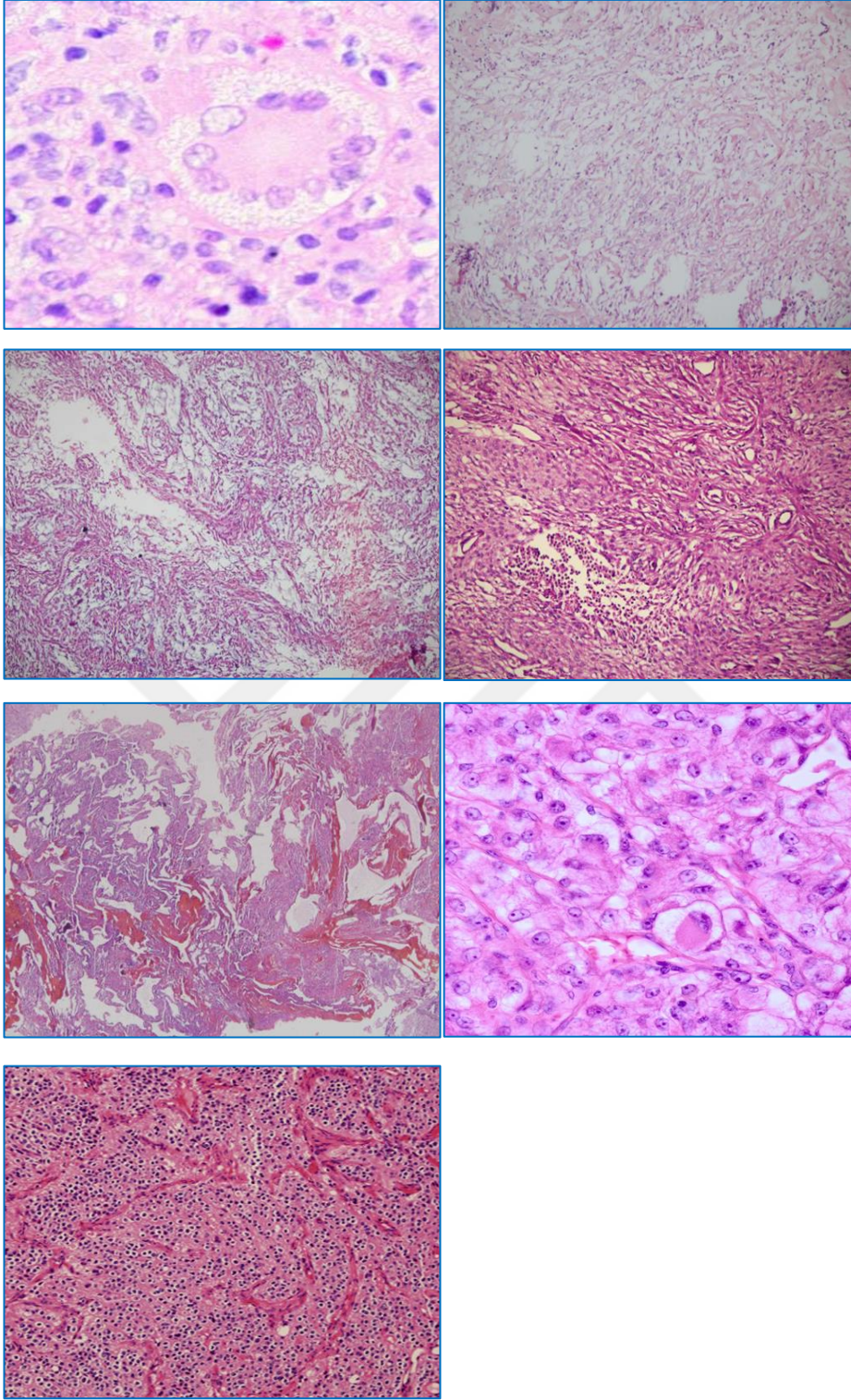
Rabdoid Meningiom (Grade III):

Histolojik olarak diğer organlarda görülen rabdoid tümör hücreleri ile benzerlik gösterirler. Rekürrens ve metastaz papiller meningiomdakine benzer olarak yüksektir.

Anaplastik (malign) Meningiom (Grade III):

Yüksek mitotik indeks, selüller atipi ve nekroz alanları içeren, ortalama yaşam süresi 2 yıl olan tümörlerdir. Serebral invazyon nedeniyle tümöral dokunun sınırları net değildir. Metastaz oranı oldukça fazla olup özellikle akciğer, karaciğer, lenf nodları ve kemik metastazları görülür (47). Meningiom alt tiplerinin histopatolojik görüntüleri Şekil 1’de gösterilmiştir.





Şekil 1: Histopatolojik görüntüler: A) Meningotelyal meningiom (400X H&E); B) Fibröz meningiom (400X H&E); C) Transizyonel meningiom (400X H&E); D) Psammomatöz meningiom E) Anjiomatöz meningiom (400X H&E); F) Mikrokistik meningiom (400X H&E); G) Sekretuar meningiom (400X H&E); H)

Lenfoplasmositik meningioma (400X H&E); I) Metaplastik meningioma (400X H&E); İ) Berrak hücreli meningioma (400X H&E); J) Kordoid meningioma (400X H&E); K) Atipik meningioma (400X H&E); L) Papiller meningioma (400X H&E); M) Rabdoid meningioma (400X H&E); N) Anaplastik meningioma (400X H&E);

Klinik

Meningiolar genellikle insidental olarak tespit edilen yavaş büyüme paternine sahip ve asemptomatik seyredabilen tümörlerdir. Meningiolar genel olarak komşu beyin dokusuna bası sonucu klinik semptom ve nörolojik bulgu veren tümörlerdir. Genel belirti ve bulgular yanında tümörün lokalizasyonuna göre klinik belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır (tablo 3). Genel olarak görülen belirti ve bulgular, kafa içi basınç artışına bağlı olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, papil stazı, şuur bulanıklığıdır (51).

Tablo 3: Lokalizasyonuna göre meningiomların klinik bulguları

LOKALİZAYON	KLİNİKBULGULAR
<i>Konveksite</i>	KİBAS, hemiparezi, hemipleji, vizüel defisitler
<i>Parasagittal Bölge</i>	Baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, görme problemleri,
<i>Falks</i>	Baş ağrısı, parapareziler, görsel halüsinasyonlar,
<i>Olfaktor Oluk ve Planum Sfenoidale</i>	Kognitif ve kişilik değişiklikleri, baş ağrısı, tek taraflı vizüel bozukluklar, Foster-Kennedy
<i>Tuberculum Sella</i>	Asimetrik görme kaybı, optik atrofi, bitemporal hemianopsi, baş ağrısı, endokrinolojik bozukluklar, anosmi
<i>Anterior Klinoid</i>	Tek taraflı görme kaybı, 3. kranial sinir bulguları
<i>Posterior Klinoid</i>	Diplopi, vizüel defisitler
<i>Optik Sinir Kılıfı</i>	Tek taraflı yavaş gelişen vizyon kaybı, papil ödem, optik atrofi
<i>Sfenoid Kanat</i>	Optik atrofi, görme kaybı, papil ödemi, diplopi, oftalmoplejiler, Foster-Kennedy sendromu, epileptik nöbetler, kranial sinir bulguları, periorbital ağrı
<i>Temporal Kemik</i>	İşitmekaybı, fasial parezi, vertigo, hemifasial spazm
<i>Petroklival</i>	Kranial sinir bulguları, hidrosefali bulguları, 5. ve 8. kranial sinir tutulumları, serebellar bulgular
<i>Serebellopontin Köşe</i>	5. ve 8. kranial sinir tutulumları, işitme kaybı, serebellar bulgular, trigeminal nöropati, fasial sinir paralizisi, hidrosefali bulguları
<i>Foramen Magnum</i>	Yavaş gelişen spastik quadriparezi, 7. kranial sinir tutulumu, baş ağrısı, oksipital radiküler ağrı, uzun
<i>Serebellar Konveksite</i>	Baş ağrısı, serebellar bulgular, kranial sinir tutulumları, diplopi, KİBAS
<i>Tentorial</i>	Baş ağrısı, ataksi, serebellar bulgular
<i>Falkotentorial ve Pineal</i>	Baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, idrar inkontinansı, görme kaybı, diplopi, papil ödemi, kranial sinir paralizileri, Parinaud sendrom
<i>İntraventriküler</i>	Hidrosefali bulguları, epileptik nöbet, konuşma bozukluğu, motor pareziler, görme kaybı, üriner inkontinans, serebellar bulgular, hipotalamik disfonksiyon, Parinaud sendrom, uzun traktus
<i>Foramen Jugulare</i>	Kranial sinir nöropatileri, işitme kaybı, pulsatil

Parasagittal meningiomlar, sagittal sinüsü, çevre konveksite durasını ve falksı değişik derecelerde infiltre eden tümörlerdir. Tüm supratentoryal meningiomların %16,8-25,6'sını oluşturmaktadır (52). Cushing sagittal sinüsle

ilişkinine göre bu tümörleri; anterior (krista galliden koronal sütünre kadar olan bölge), medial (koronal sütünre lambdoid sütünre kadar olan bölge), posterior (lambdoid sütünre torkular herofiliye kadar olan bölge) olarak üçe ayırmıştır .

Klinik olarak hastaların çoğu, mental değışikler özellikle kognitif ve kişilik değışikleri, baş ağrısı, vizüel bozukluklar ile başvurmaktadır. Planum sfenoidale meningiomlarında görme ile ilgili problemler daha erken ortaya çıkmaktadır ve genellikle tek taraflıdır. Bakay ve Cares olfaktor oluk meningiomlarında vizüel problemlerin ilk ortaya çıkan bulgu olduğunu saptamışlardır(53). Ojemann ise baş ağrısı, mental değışiklerin daha fazla ortaya çıktığını belirtmiştir (54). Foster – Kennedy sendromu olfaktor oluk meningiomlarında görülen, tek taraflı görme kaybı, optik atrofi, diğer gözde papil stazı ve anosmi ile seyreden sendromdur. Symon 40 hastalık serisinde sadece bir vakada Foster- Kennedy sendromu saptamıştır. Anosmi tipik olarak ortaya çıkan semptom değildir. Fakat ayrıntılı muayenede ortaya çıkmaktadır. Bakay ve Cares 36 hastalık serilerinde tüm hastalarda anosmi tespit etmişlerdir (53).

Falks meningiomları, ilk kez Cushing , tarafından tanımlanan, falks serebriden köken alan, süperior sagittal sinüsle ilişkisiz meningiomlardır. Falks meningiomları, anterior, medial ve posterior olmak üzere yerleşim bölgesine göre 3 gruba ayrılmıştır. Anterior lokalizasyonlu meningiomlar, crista galli ile koronal sütünre arasındaki bölgeyi içerir. Medial lokalizasyonlu meningiomlar, koronal sütünre ile lambdoid sütünre arasını, posterior lokalizasyonlu meningiomlar ise lambdoid sütünrele torkular herofili arasındaki bölgeyi içerir.

Konveksite meningiomlu olgular genellikle, kafa içi basınç artışı semptomları, baş ağrısı, pareziler ve epileptik nöbetler gibi klinik bulgular vermektedir. Presantral lokalizasyonlu konveksite meningiomlarında kontrlatel motor defisit gelişirken, postsantral yerleşimli lezyonlarda sensoryal defisitler ortaya çıkmaktadır. Oksipital bölge lokalizasyonlu lezyonlarda ise görme ile ilgili problemler görülür. Preoperatif hastaların %40'ında hemiparezi veya hemipleji yakınmaları görülmektedir (55).

Serebellar konveksite meningiomları; %1-2'sini oluşturur. Genellikle serebellar hemisferlerin dış arka kısmında yerleşirler ve sıklıkla obstüktif hidrosefali bağlı kafa içi basınç artışı semptomları yanı sıra kafa çifti sinir lezyonları da ortaya çıkabilir (56).

İntraventriküler Meningiomlar; Tüm menengiomer içinde %5'ten daha az bir sıklık göstermekle beraber çocukluk ve adölesan dönemde tüm kranial meningiomların %15-17'sini oluşturur (57). Lateral ventrikül meningiomları koroid pleksusundan yada tela koroidea'dan köken alır. En fazla sol lateral ventrikülde görülür ve bunların dura ile ilişkisi yoktur. Bazen foramen monro yolu ile 3.ventrikül içine uzanım gösterebilir.

Sfenoid Kanat Meningiomları; Tüm intrakranial meningiomların %17-20'sini oluşturur. Ön ve orta kranial fossalar arasındaki sınırı oluşturan sfenoid kanatta gelişen meningiomlar yakın komşulukları nedeniyle ön fossa, orta fossa, orbita, kavernoöz sinüs ve sylvian fissüre kadar yayılabilirler. Yerleşim yerlerine göre üçe ayrılır;

Sfenoid kanat 1/3 iç kısım (klinoidal) meningiomları; Anterior klinoid veya kavernoöz sinüs durasından köken alan bu tümörler karotid arter-dalları, optik sinir-traktı ve kavernoöz sinüs ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle tümör oldukça erken dönemde ortaya çıkan görme kaybı, 3., 4. ve 6. kafa çifti felçleri ile kendini gösterir. Lezyon tarafında optik sinir kompresyonuna bağlı olarak birincil optik atrofi, karşı tarafta ise kafa içi basınç artımına bağlı papil stazı yani "Foster-Kennedy Sendromu" ortaya çıkabilir. Oftalmopleji sıklıkla süperior orbital fissür seviyesindeki 3. kafa çiftinin basısına bağlıdır. Hipotalamus ve hipofize bası gelişmesi durumunda hormonal bozukluklar görülebilir. Ayrıca tümörün büyüklüğüne bağlı olarak mental değişiklikler, epileptik nöbetler, tat- koku alma bozukları, poliüri, obezite, karşı taraf kuvvet kayıpları ortaya çıkabilir. Venöz konjesyona, orbital invazyona ve sfenoid kanadın hiperosteozeisine bağlı olarak egzoftalmus sık görülebilir (56,58).

Sfenoid kanat 1/3 orta kısım (alar) meningiomları; Kafa içi basınç artışı bulguları yanında basıya uğrattıkları bölgeyle ilgili olarak koku-tat alma bozuklukları, zeka ve kişilik bozuklukları, karşı taraf kuvvet kayıpları, epileptik nöbet, görme bozuklukları gelişebilir (56,59). Sfenoid kanat 1/3 dış kısım (pterional) meningiomları kafa içi basınç artışı semptomları, temporal lob epilepsileri, hiperosteozis, ağrısız, pulsasyon vermeyen tek taraflı egzoftalmusa neden olabilirler (56,58,125).

Meningiolar binde bir ekstrakranial metastaz yaparlar ve buna bağlı klinik bulgu verebilirler. Aynı zamanda akciğer, skalp, retroperitondan primer gelişim gösterebilirler. Primer ekstrakranial meningiolar ektopik araknoid hücrelerden ya da meningotelyal hücrelere farklılaşan schwann hücrelerinden, ya da mezankimal hücrelerden köken alırlar.

Radyoloji

Radyolojik değerlendirme, her ne kadar tanısal olarak önemli olsa da, operasyon öncesi ve operasyon sırasında cerrahi planlamada önemli ölçüde yarar sağlamaktadır. Ayrıca nöroradyoloji ve endovasküler girişim ile preoperatif yapılan embolizasyon tanısal amaç yanında tedavinin bir parçası olarakta önemli rol alır.

Direk grafiler; özellikle meningiomlarda, hiperosteoz, vasküler oluklarda belirginleşme ve kalsifikasyon olarak bulgu verirler. Hiperosteoz direk grafilerde, % 38-61 oranı ile en sık karşılaşılan bulgudur (60). Hiperosteoz nedeni, tümöral hücrelerin kemik dokusuna invazyonu sonucu oluşabileceği gibi, invazyon olmadan kemik dokunun reaksiyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Meningiolar oldukça vasküler tümöral dokular olmaları ve vasküler beslenmelerini dural arterial dallardan da almaları nedeni ile, bu vasküler yapıların genişlemesi, iç tabulada vasküler olukların da genişlemesine neden olur (61). Direk grafide vasküler oluklarda genişleme olarak bulgu verir. Kalsifikasyon ise daha nadir görülen, non- spesifik bulgudur.

Bilgisayarlı tomografi (BT); tümörün yeri, büyüklüğü, orta hat yapılarında şift etkisi, beyin ödemi, komşu kemik dokudaki değişiklikler ve kalsifikasyonu göstermede yardımcı görüntüleme yöntemidir. Kontrastsız BT’de meningiomlar, beyin parankimine göre izodens veya hafif hiperdens görülmektedir. Hiperdens görünmesinin nedeni, psammomatöz mikrokalsifikasyonlar, kompakt ekstraselüller matriks ve hipervaskülarizasyona bağlı olarak görülür. Ayrıca tümöral lezyondaki nodüler kalsifikasyonlar hiperdens görülür. İntravenöz contrast verilmesini takiben genelde meningiomlar, homojen kontrastlanma gösterirler (62). Fakat tümör içi kanamalarda, nekroz alanları içeren tümörlerde, yağ depozitleri içeren lezyonlarda heterojen kontrastlanma görülebilir. Kemik dokuda meydana gelen hiperosteozu göstermede BT önemlidir (63,125). Tümör içi kistik dejenerasyon gelişen ve tümör içi serebrospinal sıvı birikimi olan lezyonlarda, hipodens görüntü oluşur. İntraosseöz meningiomlar BT’de kemik dokuda litik lezyonlar şeklinde bulgu verir (64). Tüm meningiomlarda, % 75 oranında tümör çevresinde beyaz cevherde düşük dansiteli ödem saptanır. Özellikle sekretuar meningiomlar, yoğun peritümöral ödem oluştururlar(65).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); serebral parankimal patolojilerin gösterilmesinde BT’den daha üstündür. İnfratentorial, konveksite ve frontobazal meningiomların görüntülenmesinde daha üstündür. BT’de kemik artefaktı sorun teşkil etmektedir. MRG’de böyle bir sorun yoktur. Dokulardaki elektron dansitesine göre görüntü elde etme prensibine dayanır. Meningiomlar, kontrastsız T1 ağırlıklı kesitlerde, %60 izointens , %30 hafif hipointens görülür. T2 ağırlıklı kesitlerde ise, % 50 izointens, % 40 orta derecede hiperintens görünüm mevcuttur (66). FLAİR kesitlerde meningiomlar, gri cevhere oranla orta derecede hiperintens görüntü verir. İntravenöz kontrast uygulamasını takiben meningiomlarda homojen kontrastlanma görülür ve hiperintens görüntü elde edilmiştir (62).

Tümör hücreleri tarafından infiltre edilen dural bölgede oluşan reaktif hipervaskülarite veya dural bölgede meydana gelen inflamatuvar process hiperintens görüntü verir. Buna dural kuyruk işareti denilmektedir. Özellikle kontrastlı T1

ağırlıklı kesitlerde tespit edilmektedir. Ayrıca MRG ile kanıtlanmış dural kuyruk işaretinin ancak % 8'i BT'de görülebilir (67). Dural kuyruk işareti meningeomlar için spesifik değildir. Lenfoma, periferik yerleşimli gliomlar ve schwannomlarda da görülebilir (68). Meningeom tanısında %58.6 sensitif, %94.02 spesifiktir (67). Özellikle falks, tentorial ve serebral konveksite meningeomlarında görülme oranı daha fazladır. Meningeomlar ile beyin parankimi arasındaki sınırı belirleyen, BOS birikimi ile karakterize alan mevcuttur. Bu alan MRG'de peritümörol halka (rim) olarak karşımıza çıkmaktadır. Dinamik kontrastlı MRG tipik, atipik meningeom ayırımında önemli iken, özellikle MR venografi, tümöral dokunun dural sinüsler ile ilişkisini göstermede önemlidir. Diffüzyon perfüzyon ağırlıklı incelemelerde, meningeomlar oldukça vasküler yapılar olduğundan hiperintens görüntü verirler . Diffüzyon ağırlıklı MRG görüntüleri meningeomları diğer gliom ve metastazlardan ayırt etmede sınırlı kalsa da, meningeom olduğu düşünülen vakalarda benign, atipik, malign meningeom ayırımında önemli görüntüleme yöntemidir (69,70). Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde, malign meningeomlar yüksek sinyal intensitesi göstermektedir. Kan yıkım ürünleri, kistik dejenerasyonlar, lipoid dejenerasyon ve nekroz tümöral dokunun heterojen görünmesini neden olmaktadır.

Tedavi

Meningeomlarda tedavi algoritması, takip, cerrahi rezeksiyon ve cerrahiye ek olarak uygulanacak radyoterapi veya radyoşirurjidir. Cerrahi sonrası uygulanan kemoterapötik ajanlar gibi adjuvan terapiler de, tedavinin parçasıdır.

Meningeomlarda cerrahi girişim açısından riskli olan, asemptomatik kafa tabanı meningeomlarında (kavernöz sinüs meningeomları), ileri yaştaki insanlarda insidental saptanmış küçük boyutlardaki konveksite meningeomlarında, çevresinde ödem saptanmayan, kitle etkisi yapmayan meningeomlarda, eşlik eden mortal hastalığı olan kişilerde (akciğer kanseri vs.) ve cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalar takip edilebilir. Takipler genellikle her yıl 6 aylık periyotlarda nörolojik ve radyolojik olarak yapılmalıdır. Fakat takipler esnasında tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonu göz önünde bulundurulmalıdır (71). Takip edilebilecek hastalar dışında kalan

meningiomlarda ilk tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Tümör lokalizasyonu cerrahi rezeksiyon derecesini belirleyen en önemli etkidir. Nüksü önleyen en önemli faktör ise cerrahi rezeksiyon derecesidir (14). Dolayısı ile cerrahinin amacı, tümörün, ilişkili olduğu kemik yapıları ve etkilenen dural yapıların total eksize edilmesi ve gelişmiş olan nörolojik defisit ve semptomların düzeltilmesi olmalıdır (15). Özellikle genç hastalarda, nörolojik defisit oluşturma potansiyeli olan küçük boyutlardaki meningiomlarda, büyüdüğünde vasküler yapılarda invazyon veya kompresyon yapabilecek meningiomlarda, boyut olarak büyüdüğünde total cerrahi rezeksiyonunda problem yaşanabilecek lezyonlarda erken cerrahi düşünölmelidir (71).

Fakat total cerrahi rezeksiyonun riskli olduğu durumlarda hastaya zarar vermemek için tümör dokusu bırakılabilir. Tekrar nüks durumunda ise reoperasyon veya radyoterapi planlanır. Cerrahi planlama oldukça önemlidir. Total tümör eksizyonu yapılamayan meningiomlarda nüks oranı artmaktadır. Histopatolojik grade, beyin invazyonu, mitoz oranı nüksü belirleyen diğer parametrelerdir (1).

Simpson 1957 yılında, meningiomlarda rezeksiyon gradelemesi yapmış ve rezeksiyon derecesi ile nüks arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (tablo 4) (14). 10 yıllık takiplerde grade I cerrahi yapılan hastaların %9'unda, grade II cerrahi yapılan hastalarda%19, grade III'te %29, grade IV'te % 40 oranında nüks tespit edilmiştir. Kobayashi daha sonra Simpson evrelemesini modifiye etmiştir (15). Kobayashi evrelemesi tablo 5'de görölmektedir.

Tablo 4: Meningiomlarda Simpson Cerrahi Evrelemesi

EVRE I	Tümörün, dural bağlantısının ve anormal kemiğin tam olarak rezeke edilmesi
EVRE II	Tümörün tam olarak rezeke edilmesi, dural bağlantılarının koagüle edilmesi
EVRE III	Sadece tümörün tam olarak rezeke edilmesi, dural koagülasyon yapılmadan
EVRE IV	Tümörün kısmen rezeke edilmesi
EVRE V	Basit dekompresyon yapılması

Tablo 5: Meningiomlarda Kobayashi Cerrahi Sınıflaması

EVRE I	Tümörün, dural bağlantılarının ve anormal kemiğin mikroskopik olarak tam rezeke edilmesi
EVRE II	Dural bağlantının koagülasyonu ile, tümörün mikroskopik olarak tam rezeksiyonu
EVRE III A	Dural bağlantının koagülasyonu ve rezeksiyonu olmadan, tümörün intradural ve ekstradural kısmının mikroskopik olarak
EVRE III B	Dural bağlantının, ekstradural kısmın rezeksiyonu veya koagülasyonu yapılmadan, intradural tümörün mikroskopik tam
EVRE IV A	Kranyal sinirlerin ve vasküler yapıların korunması amacıyla subtotal rezeksiyon
EVRE IV B	Parsiyel rezeksiyon, %10'dan az miktarda tümöral doku bırakılması
EVRE V	Parsiyel rezeksiyon, %10'dan daha fazla tümöral doku bırakılması veya dekompresyon yapılması

Histopatolojik grade nüksü etkileyen önemli etkidir. Benign meningiomlarda 5 yılda %3 oranında nüks görülür iken, atipik meningiomlarda 5 yılda %38-50, malign meningiomlarda 5 yılda %78 oranında nüks tespit edilmiştir. Yine tümör lokalizasyonu ile tümör nüksü arasında ilişki mevcuttur. Konveksite meningiomlarında grade I rezeksiyon sonrasında 5 yıllık takiplerde nüks oranı %3 iken, sfenoid kanat meningiomlarında bu oran %34 olarak saptanmıştır. 38 hastalık petroklival meningiom cerrahi serisinde ise 47.5 aylık takip sonunda %42 oranında nüks saptanmıştır (72,125).

Cerrahi tedaviye ek olarak, radyoterapi ve radyoşirurji uygulanabilir. Özellikle atipik ve malign meningiomların lokal nüks oranı benign meningiomlara oranla daha fazla olduğundan, cerrahiye ek olarak radyoterapi önerilmektedir (74). Konvansiyonel radyoterapinin normal doku üzerinde komplikasyon oranının %20'den fazla olup, malign meningiomlar dışında kullanımı tartışmalıdır (73). Konvansiyonel radyoterapinin yerine stereotaktik radyocerrahi, fraksiyone stereotaktik radyoterapi, proton ağırlıklı radyoterapi gibi teknikler kullanılmaktadır. Özellikle kafa tabanı yerleşimli tümörlerde olduğu gibi, cerrahi olarak ulaşılması zor olan ve total çıkarılamayan benign meningiomlarda fraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi uygulanmaktadır (75).

Ekstra Sellüler Matriks (ESM)

Dokular sadece hücrelerden meydana gelmez. Hücreler ve hücre dışı matriksden meydana gelir. Ekstra sellüler matriks (ESM) sadece hücreler arasındaki bağlantıyı ya da hücrelere desteği sağlamakla kalmaz, hücrelerin davranışları, gelişimi, migrasyonu, proliferasyonu, adhezyonunda rol oynar. ESM polisakkaritlerden ve proteinlerden oluşan karmaşık bir ağ yapısındadır. Makromoleküllerden oluşur. Makromoleküllerin türlerine ve miktarlarına göre bulunduğu dokuya göre özellik alırlar. Kemik ve diş dokusu gibi dokularda ESM oldukça sert yapıda olup kornea da transparan özelliktedir. Tendonlarda ise halat gibi yüksek gerilim gücüne sahip yapıdadır. Bu güne kadar ESM in sadece destek dokusu görevi olan stabil yapıda olduğu düşünülürdü. Son çalışmalar gösterdiği ESM bulunduğu dokunun fonksiyonlarını belirleyen oldukça dinamik bir yapıdır. Bu kompleks organizasyon birçok hastalığın patogenezinde rolü olmasına rağmen henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Ekstra sellüler matriks; içerisinde makromoleküllerin gömülü olduğu hidrate jelden oluşur. Bu makro moleküller dokudaki hücrelerden sekrete edilen glikozaminoglikanlara (GAGs) kovalent bağlı çekirdek proteininden oluşan proteoglikanlar ve fibroz proteinlerdir. Sıklıkla konnektif dokuda bu hücreler

fibroblastlardır. Fibroblastlar spesifik dokularda özel isim alabilirler. Mesela kemik dokuda osteoblast, kıkırdak dokuda kondroblast adını alırlar. Fibroz proteinler; strüktürel (kollajen, elastin), adhesiv (fibronektin, laminin) proteinler olmak üzere iki gruptur. Her iki grup farklı şekil ve büyüklüklerdir.

Polisakkarit jel kompresif güçlere karşı dayanmayı, kollajen lifler ise gerilme gücünü sağlar. Polisakkarit jelin sıvı fazı metabolitlerin, hormonların, besinlerin kan ve doku arasında hızlı difüzyonunu sağlar. Elastik lifler ise esnekliği sağlar. Adhesiv proteinler hücrelerin matriks içindeki kendilerine ait bölümlere yapışmasını sağlar. Örneğin fibronektin konnektif dokunun diğer hücreleri ve fibroblastların yapışmasını sağlar. Laminin ise bazal lamina epitelinin yapışmasını sağlar.

Ekstrasellüler matriks makromoleküllerinin düzenlenmesi kritik ve önemli çeşitli biyolojik süreçlerle olur. Bunlardan her biri lokal hücrelerden sekrete edilen ekstrasellüler proteolitik enzimlerle parçalanır. Bu enzimler; matriks metalloproteazlar, serin proteazlardır. Metalloproteazların aktiviteleri için Zn ve Ca bağlanmasına ihtiyaç vardır. Bunlar fibronektin, kollajen, laminin gibi matrix proteinlerini parçalarlar. Kollajenaz gibi spesifik isimler alabilirler. Bu enzimler hücre dışı matriksteki ve hücre yüzeyindeki proteinleri parçalarlar. Tümör hücresinin etrafını boşaltarak, bazal laminanın bütünlüğünü bozarak tümör invazyonunda rol oynarlar (76).

Matriks Metalloproteinazlar (MMPs)

MMP'ler ekstrasellüler matriks yapısında bulunan proteinaz grubundan enzimlerdir. Yapılarında çinko bulundurulur. MMP'ler inaktif olarak prozimojen formda sentezlenip, daha sonra proteolitik enzimlerin katalizlediği bir dizi kompleks reaksiyon sonrasında aktive edilirler. MMP'lerin aktivitelerinin düzenlenmesi ise doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMPs) tarafından sağlanmaktadır. Fakat bu regülasyonun nasıl bir mekanizma ile olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır (77).

MMP'ler substrat özelliklerine, protein yapısı ve dizilimlerine göre sınıflandırılmıştır. MMP'lerin tespit edilmiş 28 üyesi bulunmaktadır (78). MMP tipleri, kodlandıkları kromozom bölgeleri ve substratları tablo 6'da görülmektedir.

a) İntersitisyal kolejenazlar (MMP-1, MMP-8, ve MMP-13), fibriller yapıdaki kollajenleri parçalarlar.

b) Tip IV kollejenazlar (MMP-2, MMP-9), bazal membran kollajenleri, jelatin, elastini parçalarlar.

c) Stromelysinler (MMP-3, MMP-10, MMP-11), proteoglikanlar, fibronektin, laminin, jelatin, ve tip IV kolajenin globuler proteinlerini parçalar.

d) MT-MMP (MT-1, MMP-15, MMP-16, MMP-17) bunlar karboksi terminallerinde transmembran domain içerirler ve hücre yüzeyinde membranına kovalent bağlıdırlar (79).

MMP'ler, ekstrasellüler matriks yapısında ve bazal membran yüzeyinde bulunup, morfogenezde, hücre migrasyonunda, anjiogenezde ve büyüme faktörlerinin proteolitik aktivitelerinde görev almaktadırlar. Fetal gelişim esnasında normal doku oluşumunda ve farklılaşmasında MMP'lerin rolü olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca enflamasyon oluşumunda, tümör gelişimde, anjiogenezde, apoptozisin düzenlenmesinde MMP'lerin rolü olduğu saptanmıştır. Romatoid artrit, osteoartrit, pulmoner amfizem, ateroskleroz, tümör büyümesi, invazyonu ve metastazı gibi patolojik durumlarda MMP'ler anormal eksprese edilirler (77,80).

Tablo 6: MMP tipleri, kodlandıkları kromozom bölgeleri ve substratları

MMP Tipi	Kromozom bölgesi	Substratları
MMP-1 (kollajenaz -1)	11q22.2-22.3	Kollajen I-II-III-VII-VIII-X-IX, perlekan, entaktin, laminin,
MMP-8 (kollajenaz-2)	11q22.2-22.3	Kollajen I-II-III-VII-X, entaktin, jelatin
MMP-13 (kollajenaz-3)	11q22.2-22.3	Kollajen II-III-I-VII-X-XVIII, jelatin, entaktin, tenaskin,
MMP-18 (kollajenaz-4)	İnsanda yok	Kollajen I-II-III, jelatin
MMP-2 (jelatinaz-A)	16q13	Jelatin, fibronektin, elastin, laminin, kollajen I-III-IV-V-
MMP-9 (jelatinaz-B)	20q11.2-q13.11	Vitronektin, dekorin, plazminojen, jelatin, kollajen I-IV-V-VII-IX-XI-XVIII, elastin, laminin, fibronektin,
MMP-3 (stromelysins-1)	11q22.2-22.3	Laminin, agregan, jelatin,
MMP-10 (stromelysins- 2)	11q22.2-22.3	Kollajen I-III-IV, jelatin, elastin, proMMP-1, 8, 10
MMP-11 (stromelysins- 3)	22q11.2	Fibronektin, laminin, agregan, jelatin
MMP-12 (metalloelastaz)	11q22.2-22.3	Elastin, jelatin, kollajen I-IV, fibronektin, laminin, vitronektin, proteoglikan
MMP-7 (matrilysin-1)	11q22.2-22.3	Kollajen I-IV-V-IX-X-XI-XVIII, fibronektin, laminin, jelatin,
MMP-26 (matrilysin-2)	11q22.2	Jelatin, kollajen IV, proMMP-9
MMP-20 (enamelysin)	11q22	Laminin, amelogenin, agregan
MMP-14 (MT1-MMP)	14q12.2	Kollajen I-II-III, agregan, laminin, jelatin, proMMP-
MMP-15 (MT2-MMP)	16q12.2	Proteoglikanlar, proMMP-2
MMP-16 (MT3-MMP)	8q21	Kollajen III, fibronektin,
MMP-17 (MT4-MMP)	12q24	Jelatin, fibrinojen, proMMP-2
MMP-24 (MT5-MMP)	20q11.2	Fibrinojen, jelatin, proMMP-2
MMP-25 (MT6-MMP)	16q13.3	Kollajen IV, jelatin, proMMP-
MMP-19 (stromelysin-4)	12q14	Kollajen I-IV, tenaskin, jelatin, laminin
MMP-21 (XMMP)	İnsanda yok	Jelatin
MMP-22 (CMMP)	İnsandayok	-
MMP-23	1p36.3	Jelatin
MMP-27 (CA)	11q24	-
MMP-28 (CA-MMP)	17q11.2	Kasein

Kanser Gelişiminde MMP'lerin Etkisi

Temel kanser araştırmaları onkogenlerin fonksiyon kazanmaları veya tumor baskılayıcı genlerin fonksiyonlarını yitirmeleri üzerine odaklanmıştır (81). Bununla birlikte tümörlerin ve stromal hücrelerin hücre dışı matriksleri tumor gelişiminde oldukça önemlidir. MMP'ler tümör mikro çevresini düzenlemede önemli bir yere sahiptir ve kanserli hücrelerdeki ekspresyonu normal hücrelere nazaran oldukça fazladır.

MMP'ler proteolitik enzimlerdir ve temel olarak protein yıkımında rol oynarlar. Hücre büyümesinde, farklılaşmasında, apoptoziste, hücre göçünde, invazyonda ve tümörlerdeki angiogenez'de birtakım roller üstlenmişlerdir.

Yapılan farmasötik çalışmalarda MMP baskılayıcıları geliştirilmiştir ama klinik denemelerde elde edilen sonuçlar çok olumlu değildir. MMP'lerle yapılan ilk çalışmalar MMP'lerin tümör gelişiminin son safhalarına; metastaz ve invazyon üzerine odaklanmıştır. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise MMP'lerin angiogenez'de de önemli rol oynadıklarını göstermiş dolayısıyla da MMP'lerin tümör gelişiminde de önemli olduğu ortaya konmuştur.

MMP'ler ile Hücre Büyümesi İlişkisi

Tümör hücre çoğalması MMP-9 enzimi üretemeyen farelerde üretenlere nazaran çok az olduğu yapılan çalışmalarda ispatlanmıştır (82). MMP'lerin hücre çoğalma ve büyümesini üç farklı yolla gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Birincisi; MMP'ler hücre zarına tutulu bulunan büyüme faktörlerini serbest bırakır. İkinci olarak peptit büyüme faktörleri MMP'ler vasıtasıyla aktifleşir. Örneğin IGF MMP'ler tarafından IGF- BF arasındaki bağ kırılarak aktif hale geçer. Üçüncü olarak hücre dışı matriks üzerindeki etkisi sayesinde integrinlerle birlikte hücre çoğalmasını tetikler (83,125).

MMP'lerin Apoptozis Üzerine Etkisi

MMP'ler hem apoptozis hem de anti apoptozis üzerine etkisi vardır. MMP-3, MMP-7 ve MMP-11 memede yüksek seviyede sentezlendiklerinde laminini yıkama uğratarak apoptozisi düzenlerler. MMP-7 hücre zarında bağlı olan FASL serbest hale getirerek yolaklara bağlı olarak apoptozisi ya uyarır veya baskılar (84). Örneğin MMP-7 ERBB-4 tirozin kinazı aktifleştirerek hücre canlılığını sağlayan HB-EGF olgun hale geçirerek apoptozisi baskılar. MMP-11'de apoptozisi baskıladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (85).

Tümör Metastazında MMP'lerin Rolü

MMP'ler, tumor hücrelerinin, bazal membranı ve ekstrasellüler dokuyu geçip, çevre kapiller ve lenfatik yapılara invazyonunda önemli rol almaktadır. Özellikle MMP-2 ve MMP-9 bazal membranın iskeletini oluşturan tip IV kollajen yıkımında rol almaktadır. MMP-13 ekstrasellüler matriks yapısının ana elementlerinden olan tip I kollajen yıkımını sağlamaktadır. Dolayısı ile tümör invazyonunun gerçekleşmesine zemin hazırlamaktadır (87).

Metastatik larenks kanserinde, MMP-13, özefagus karsinomunda MMP-7, MMP-9, MT1-MMP düzeylerinde artış mevcuttur. İnvaziv karakter gösteren gastrik kanserlerde, MT1-MMP düzeyinde artış saptanmıştır. Papiller tiroid karsinomunun MMP-2 ve MMP-9 yükseklikleri ile beraber görüldüğü ve lenfatik invazyon, metastaz oranının yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Ayrıca metastatik akciğer kanserlerinde MMP-8 düzeyi oldukça yüksek oranda saptanmıştır (86).

MMP-10 (Stromelysin-2)

Latent formu 57 kDa, aktif formu 46 kDa arasındadır (91). Substrat, fibronektin, gelatinler, tip III, IV ve V kollajendir. Transin 2 olarak da bilinen ve insan tümörlerinden kopyalanan bu molekülün, aminoasid dizilimi, ve substrat spesifitesi stromelysin 1 ile benzer özellikler olmakla birlikte, aralarında gen ayrılımı vardır (11). Jelatin, elastin, fibronektin, proteoglikanlar ve tip III, IV, V, VII, IX, X kollajenleri parçalar. Diğer substraları ise, fibronektin, fibrilin, fibrinojen, osteonektin, tenaskin, agrekan, vitronektin, dekorin, plazminojen, alfa 1P1, TNF prekürsörleri, osteopontin, nidojen, IGF-B, alfa2M, MBP, heparan, kondroidin sülfat, Ln-1'dir.

MMP-10 veya stromelysin-2 (ST-2) nin jelatin, kollajen tip 3 ve 4, elastin, fibronektin ve laminini laboratuvar koşullarında parçalayabildiği gösterilmiştir (92). Ancak, ST-2 nin çeşitli tümörlerde, keratinositlerde, insan alveolar makrofajlarında, fibroblastlarda, ve baş-boyun, Ac ve karaciğer karsinomlarında yüksek düzeyde tespit edilmesi, tümör invazyonunda ekstraselüler matriks yıkımı yoluyla yer aldığını düşündürmektedir (93,94). MMP-10'un serviks, özefagus, prostat ve mesane kanserlerinde yüksek düzeyde saptandığı görülmüştür.

Kİ-67 Proliferasyon İndeksi (Ki-67 PI)

Bromodeoksiürüdün işaretleme yöntemi ile, proliferasyon halindeki hücrelerde eksprese edilen nükleer antijenlere (Mr 345 ve 395 kDa antijenleri) karşı geliştirilmiş monoklonal antikora Ki-67 antikoru denilmektedir. Ki-67 antikoru G1, S, G2 ve M fazındaki hücrelerde saptanmaktadır. İstirahat halindeki (G0) hücrelerde saptanmaz. İmmünohistokimyasal analizler sonucunda Ki-67 pozitif neoplastik hücre sayısının, tümör dokusundaki toplam neoplastik hücre sayısına bölünmesi ile ortaya çıkan orana Ki-67 PI denilmektedir. Meningiomların da içinde bulunduğu birçok kanser türünde Ki-67 antikor pozitifliği tespit edilmiştir (88,125).

WHO tarafından 2007 yılında yapılan meningiom sınıflamasında, nekroz, mitoz, belirgin çekirdekçik, yüksek sellülarite, pleomorfizm, çekirdek/sitoplazma

oranının arttığı küçük boyuttaki hücreler ve serebral invazyon meningiom gradeni belirlemektedir. Hücre proliferasyonun ölçülmesinde ise günümüzde yaygın olarak Ki-67 kullanılmaktadır. Ki-67 PI ile meningiom grade arasında belirgin korelasyon saptanmıştır (89).

Fakat yüksek Ki-67 PI değeri tespit edilen WHO grade I meningiomlar görüldüğü gibi, yüksek gradeli meningiomlarda Ki-67 PI değerleri düşük tespit edilebilir. Dolayısı ile Ki-67 PI meningiom gradenin belirlenmesinde kullanılamaz. Prognoz ve rekürrens belirlenmesinde Ki-67 PI'nin tümör grade ile beraber değerlendirilmesi gerekir.



GEREÇ VE YÖNTEM

ETİK KURUL ONAYI

‘Meningiomlarda Matriks Metalloproteinaz-10 enziminin biyolojik davranış ve prognoz üzerine etkisi’ adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 03.03.2015 tarih ve 03 sayılı kurul toplantısında kurul kararı ile etik kurul onayı alındı.

OLGULARIN SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRME

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği’nde 2009-2014 yılları arasında meningiom nedeniyle opere edilmiş ve çalışma koşullarına uygun olarak seçilmiş olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların yaş, cinsiyet, preoperatif yakınma, meningiom lokalizasyonu, peritümöral ödem, Simpson ve Kobayashi cerrahi grade, meningiom histotolojik alt tipi, meningiom grade, nüks bilgileri klinik kayıtlardan çıkarıldı. Olgulara ait patolojik bilgiler, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji AnaBilim Dalı arşivinden, patoloji raporlarından alındı. Olgulara ait preparatlar çok başlı mikroskopta tekrar değerlendirilerek tümörü en iyi temsil eden preparat seçildi ve bloğu arşivden çıkarılarak MMP-10 antikorları ile immünohistokimyasal boyanma yapıldı.

İMMUNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA

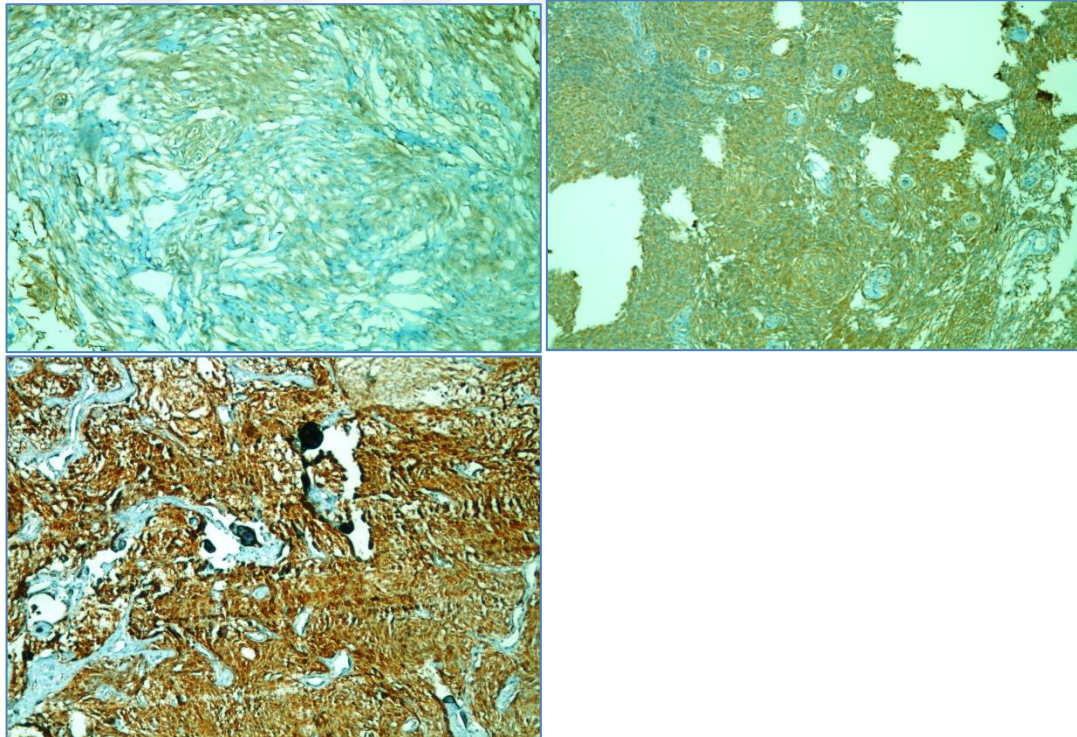
İmmünohistokimyasal boyamalar için hazırlanan mikroarray bloklarından poly-L-lizini elektrostatik yüklü lamlara 4-5 µm kalınlığında kesitler alınarak deparafinizasyon için etüvde 60°C’de en az iki saat kurutuldu. Deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere tüm boyama süreci Ventana, BechMark LT tam otomatik immünohistokimya boyama cihazında gerçekleştirildi. Kesitlerin dehidratasyonu, ksilen ile şeffaflandırılmaları ve lamel ile kapatılma aşamaları elde yapılarak immünohistokimya boyama protokolü tamamlandı. MMP-

10 antikoru (Matrix Metalloproteinase 10, ABT289 Mouse Highly specific anti-Rabbit Polyclonal Antibody, Merck Millipore) kullanıldı.

BOYANMA DERECELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

MMP-10 (Stromelysin-2)

Tüm olgularda immunohistokimyasal boyanma derecesi ve boyanma alanı ayrı ayrı değerlendirildi. Boyanma derecesi; tüm alanlar 200'lük büyütmede taranarak boyanmanın şiddeti derecelendirildi. Buna göre hiç boyanmayanlar 0, zayıf boyanma 1, orta derece boyanma 2, şiddetli boyanma 3 olarak değerlendirildi (Şekil 2). Boyanma alanı; tüm alanlar 200'lük büyütmede taranarak boyanma alanı hesaplandı. Toplam neoplastik %1'lik alanın altında boyanan olgular 0, % 1-% 10 arasında boyanan olgular 1, % 10-% 50 arası 2, % 50-% 75 arası 3, % 75 üzeri alanı boyanmış olgular 4, kabul edildi.



Şekil 2: MMP-10 immunohistokimyasal marker pozitif kontrolleri: A) Zayıf derece MMP-10 ekspresyonu (20X) B) Orta Derece MMP-10 ekspresyonu (10X) C) Güçlü derece MMP-10 ekspresyonu (20X).

Çalışmada; meningiom alt tipi, WHO Grade'i, Ki-67 ekspresyonu, nüks etme, parametreleri ile MMP-10 boyanma derecesi ve boyanma alanı, ve bu parametreler kullanılarak oluşturulan ekspresyon indeksi ile kıyaslandı. İlk olarak elde edilen MMP- 10 boyanma derecesi ile boyanma alanı puanları birbiri ile çarpılarak ekspresyon indeksi elde edildi. Elde edilen indeks değerlerinin median noktası cut-off değeri olarak kabul edildi. Cut of değerinden yani 6 değerinden büyük olan olgular yüksek pozitif, küçük olan olgular düşük pozitif kabul edildi.

İSTATİKSEL İNCELEME

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 2006-2014 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde meningiom tanısı ile opere edilmiş, çalışma parametrelerine uygun 74 olgu ile yapılmıştır.

Olgu yaşları 19 ile 87 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $54,83 \pm 14,51$ yıldır. Olguların 51' i (%68,9) kadın, 23' ü (%31,1) erkektir.

Preop yakınmalar incelendiğinde; 32 hastada (%43,2) baş ağrısı, 10 hastada (%13,5) epileptik nöbet, 9 hastada (%12,2) kuvvetsizlik, 9 hastada (%12,2) görmede azalma saptandı. Diğer yakınmaların dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Preop yakınmaların dağılımı

Preop Yakınma	n	%
Baş ağrısı	32	43,2
Çift görme	2	2,7
Baş dönmesi	6	8,1
Unutkanlık	2	2,7
Kuvvetsizlik	9	12,2
Kusma	2	2,7
Kişilik değişikliği	2	2,7
Görmede azalma	9	12,2
Nöbet	10	13,5

Tümör lokalizasyonlar incelendiğinde; 23 (%31,1) olgunun konveksite, 12 (%16,2) olgunun Sfenoid Kanat 13 (%17,6) olgunun Parasagittal lokalizasyonlu olduğu görüldü. Diğer lokalizasyonların dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Lokalizasyonlara göre dağılımlar

Lokalizasyon	n	%
Konveksite	23	31,1
Klinoid	3	4,1
Falks	11	14,9
Sfenoid kanat	12	16,2
Parasagittal	13	17,6
Olfaktor oluk	4	5,4
Sp köşe	2	2,7
Tentorial	4	5,4
Tuberkulum sella	1	1,4
Petroklival	1	1,4

Olguların 34'ünde (%45,9) peritümöral ödem görülmekte iken; 40'ında (%54,1) ödem görülmedi. Olguların 16'sında (%21,6) nüks görülmekte olup; 58'inde (78,4) ise görülmedi. Olguların histopatolojik grade'i incelendiğinde ; 45 (%60,8) olgunun grade I; 20 (%27) olgunun grade II ve 9 (%12,2) olgunun grade III olduğu görüldü. Dağılımları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Ödem, nüks ve histopatolojik grade dağılımı

		n	%
Ödem	Var	34	45,9
	Yok	40	54,1
Nüks	Var	16	21,6
	Yok	58	78,4
Histopatolojik Grade	Grade I	45	60,8
	Grade II	20	27
	Grade III	9	12,2

Histopatolojik tipler incelendiğinde; 23 (%31,1) olgu ile transizyonel alt tipe en fazla oranda rastlandı; bunu 19 (%25,7) olgu ile atipik meningiomların takip ettiği görüldü. Grade II meningiomların 19'unu (%95,0) atipik, 1'ini (%5,0) kordoid meningiomların oluşturduğu saptandı. Diğer histopatolojik alt tiplerin dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Histopatolojik alt tiplerin dağılımı

Histopatolojik alt tip	n	%
Meningotelyal	3	4,1
Fibroblastik	9	12,2
Transizyonel	23	31,1
Psammomatöz	4	5,4
Anjiomatöz	3	4,1
Sekretuar	2	2,7
Metaplastik	1	1,4
Kordoid	1	1,4
Atipik	19	25,7
Rabdoid	2	2,7
Anaplastik	7	9,5

Simpson cerrahi derecelendirmesi sonucunda; 50 (%67,6) olguda Grade I; 17 (%23) olguda Grade II; 7 (%9,5) olguda Grade IV cerrahi uygulandığı görüldü.

Kobayashi cerrahi derecelendirmesi sonucunda; 50 (%67,6) olguda Grade I; 17 (%23) olguda Grade II; 5 (%6,8) olguda Grade IVA; 2 (%2,7) olguda Grade IVB cerrahi uygulandığı görüldü. Cerrahi sınıflamalar Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Cerrahi Sınıflamalar

		n	%
Simpson Grade	Grade I	50	67,6
	Grade II	17	23
	Grade IV	7	9,5
Kobayashi Grade	Grade I	50	67,6
	Grade II	17	23
	Grade IVA	5	6,8
	Grade IVB	2	2,7

NÜKSE GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Simpson cerrahi ve Kobayashi cerrahi grade ile nüks görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Cerrahi sınıflamaların nükse göre değerlendirilmesi Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12:Nükse göre cerrahi sınıflamaların değerlendirmeleri

		Nüks		P
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Simpson Grade	Grade I	8 (%50)	42 (%72,4)	0,182
	Grade II	5 (%31,3)	12 (%20,7)	
	Grade IV	3 (%18,8)	4 (%6,9)	
Kobayashi Grade	Grade I	8 (%50)	42 (%72,4)	0,092
	Grade II	5 (%31,3)	12 (%20,7)	
	Grade IVA	3 (%18,8)	2 (%3,4)	
	Grade IVB	0 (%0,0)	2 (%3,4)	

HİSTOPATOLOJİK GRADE DEĞERLENDİRMELERİ

Histopatolojik grade ile tumor lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0,05$). Konveksite lokalizasyonlu olguların %73,9'unun Grade I olması dikkat çekici bir bulgu idi. Karşılaştırma tablosu Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13: Histopatolojik Grade göre lokalizasyonların dağılımı

Lokalizasyon	grade			Total n (%)
	Grade I n (%)	Grade II n (%)	Grade III n (%)	
Konveksite	17 (73,9)	5 (21,7)	1 (4,3)	23(100)
Klinoid	3 (100,0)	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Falks	4 (36,4)	5 (45,5)	2 (18,2)	11(100)
Sfenoid Kanat	8 (66,7)	4 (33,3)	0 (0)	12(100)
Parasagittal	4 (30,8)	5 (38,5)	4 (30,8)	13(100)
Olfaktor Oluk	2 (50,0)	0 (0)	2 (50,0)	4 (100)
Sp köşe	2 (100,0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Tentorial	3 (75,0)	1 (25,0)	0 (0)	4 (100)
Tuberkulum sella	1 (100,0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Petroklival	1 (100,0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Total	45 (60,8)	20 (27,0)	9 (12,2)	74 (100)

Peritümöral ödem ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0,05$). Ancak konveksite lokalizasyonu ile peritümöral ödem arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p<0,05$). Konveksite lokalizasyonlu olguların 18 (%78,2) tanesinde peritümöral ödem yok iken, 5 (%21,8) olguda peritümöral ödem görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı saptanmasada sfenoid kanat lokalizasyonlu olguların %75'inde peritümöral ödem görülmesi dikkat çekiciydi. Ödem ile lokalizasyon ilişkisi Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14: Peritümöral Ödem ile Lokalizasyonların ilişkisi

Lokalizasyon	ödem		<i>p</i>
	Var n (%)	Yok n (%)	
Konveksite	5 (%14,7)	18 (%45,0)	0,011*
Klinoid	1 (%2,9)	2 (%5,0)	1,000
Falks	7 (%20,6)	4 (%10,0)	0,343
Sfenoid Kanat	8 (%23,5)	4 (%10,0)	0,209
Parasagittal	8 (%23,5)	5 (%12,5)	0,349
Olfaktor Oluk	2 (%5,9)	2 (%5,0)	1,000
Sp köşe	0 (%0,0)	2 (%5,0)	0,490
Tentorial	2 (%5,9)	2 (%5,0)	1,000
Tuberkulum sella	0 (%0,0)	1 (%2,5)	1,000
Petroklival	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,459
Total	34 (%100)	40 (%100)	<i>P:0,118</i>

Kİ-67 PI DERESESİNE İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER

Olguların 47'sinde (%63,5) Kİ-67 PI derecesi düşük; 20'sinde (%27,0) orta; 7'sinde (%9,5) ise yüksektir. Kİ-67 PI dağılımı Tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 15: Kİ-67 Proliferasyon indeksi derecelendirmesinin dağılımı

<i>Kİ-67 PI</i>	n	%
Düşük	47	63,5
Orta	20	27,0
Yüksek	7	9,5

Kİ-67 PI derecesi ile histopatolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p<0,05$); gradeI olgularda düşük derecede Kİ-67 PI oranının; gradeIII olgularda ise yüksek derecede Kİ-67 PI oranının daha fazla olduğu saptandı.

Kİ-67 PI derecesine göre nüks olgular arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$); Orta ve yüksek Kİ-67 PI dereceli olgularda nüks görülme oranının daha fazla olduğu saptandı. Kİ-67 PI ile grade ve nüks değerlendirilmesi Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16: Kİ-67 proliferasyon indeksine göre Histopatolojik Grade ve Nüks değerlendirilmesi

	Kİ-67 PI			P
	Düşük n (%)	Orta n (%)	Yüksek n (%)	
Grade I	39 (%83)	6 (%30)	0 (%0,0)	0,000*
Grade II	8 (%17)	9 (%45)	3 (%42,9)	
Grade III	0 (%0,0)	5 (%25)	4 (%57,1)	
<i>Total</i>	47 (%100)	20 (%100)	7 (%100)	
Nüks var	1 (%2,1)	9 (%45)	6 (%85,7)	0,000*
Nüks yok	46 (%97,9)	11 (%55)	1 (%14,3)	
<i>Total</i>	47 (%100)	20 (%100)	7 (%100)	

MMP-10 BOYANMA PATERNİNE İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER

MMP-10 boyama derecelerinin dağılımına bakıldığında; %40,5’i düşük derece, %29,7’si orta derece ve %29,7’si yüksek derecede boyanmıştır. MMP-10 boyama alanların dağılımına bakıldığında; % 1,4’ün boyanma alanı % 1-10 arasında iken; %27’sinin boyanma alanı %10-50 arasında, %54,1’i %50-75 arasında, ve %17,6’sı % 75’in üzerindedir. Olguların % 44,7’nin MMP-10 ekspresyon indeksi düşük iken; % 55,3’ünün yüksektir. MMP-10 parametre dağılımı Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17: MMP-10 Parametrelerinin Dağılımı

		n	%
MMP-10 Boyanma Derecesi	Düşük	30	40,5
	Orta	22	29,7
	Güçlü	22	29,7
MMP-10 Boyanma Alanı	% 1-10	1	1,4
	% 10-50	20	27,0
	% 50-75	40	54,1
	% 75-100	13	17,6
MMP-10 Ekspresyon İndeksi	Yüksek	41	55,3
	Düşük	33	44,7

Grade ile MMP-10 boyanma derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p<0.05$). Grade III meningiomların, MMP-10 boyanma derecesinin daha güçlü olduğu saptandı.

Tümör alt tipi ile MMP-10 boyanma derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p<0.05$). Anaplastik ve Transizyonel alt tiplerinin boyanma derecelerinin daha güçlü olduğu saptandı.

Nüks varlığı ile MMP-10 boyanma derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Kİ-67 yüzdesi düzeylerine göre MMP-10 boyanma derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). MMP-10 boyanma derecesi değerlendirmesi Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18: Grade, Alt Tip, Nüks Varlığına ve Kİ-67 Yüzdelerine göre MMP-10 Boyanma Derecesinin Değerlendirilmesi

		MMP-10 Boyanma Derecesi			
		Zayıf n (%)	Orta n (%)	Güçlü n (%)	p
Grade	I	19 (% 63,3)	12 (% 54,5)	14 (% 63,6)	p:0,009
	II	11 (% 36,7)	3 (% 13,6)	6 (% 27,3)	
	III	0 (% 0,0)	7 (% 31,8)	2 (% 9,1)	
Alt Tip	Meningotelyal	2 (% 6,7)	1 (% 4,5)	0 (% 0,0)	p:0,035
	Fibroblastik	7 (% 23,3)	2 (% 9,1)	0 (% 0,0)	
	Transizyonel	7 (% 23,3)	6 (% 27,3)	10 (% 45,5)	
	Psammomatöz	2 (% 6,7)	0 (% 0,0)	2 (% 9,1)	
	Anjiomatöz	1 (3,3)	2 (% 9,1)	0 (% 0,0)	
	Atipik	10 (% 33,3)	3 (% 13,6)	6 (% 27,3)	
	Anaplastik	0 (% 0,0)	6 (% 27,3)	1 (% 4,5)	
Nüks	Var	4 (% 13,3)	7 (%31,8)	5 (%22,7)	p:0,275
	Yok	26 (% 86,7)	15 (%68,2)	17 (%77,3)	
Kİ-67 PI	Düşük	20 (% 66,7)	13 (%59,1)	14 (%63,6)	P:0,096
	Orta	8 (%26,7)	4 (%18,2)	8 (%36,4)	
	Yüksek	2 (% 6,7)	5 (%22,7)	0 (% 0,0)	

NOT: Sekretuar, metaplastik, kordoid ve rabdoid tip tümörlere rastlanan olgu sayısı düşük olduğundan bu tumor tiplerinin yüzdeleri tabloda gösterilmemiştir.

Grade ile MMP-10 boyanma alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p < 0.05$). Grade III meningiomlarda boyama alanı oranı yüksek saptanmıştır. Grade III meningiomların tümünün boyama alanı %75-100 olarak saptanmıştır.

Tümör alt tipi ile MMP-10 boyanma alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p < 0.05$). Tümör tipi anaplastik olan olguların tümünde MMP-10 boyama alanı % 75-100 olarak saptandı.

Nüks varlığı ile MMP-10 boyanma alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü ($p<0.05$). % 75-100 arası boyama alanına sahip olan olguların yüksek oranda (% 84,6) nükseden olguların olduğu saptandı.

Kİ-67 yüzdesi düzeylerine göre MMP-10 boyanma alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görüldü ($p<0.05$). Kİ-67 PI'nin yüksek olan olgularda boyanma alanı yüzdesinin yüksek olduğu saptandı. MMP-10 boyanma alanı değerlendirmesi Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Grade, Alt Tip, Nüks Varlığına ve Kİ-67 Yüzdelerine göre MMP-10 Boyanma Alanının Değerlendirilmesi

		MMP-10 Boyanma Alanı				
		% 1-10 n (%)	% 10-50 n (%)	% 50-75 n (%)	% 75-100 n (%)	
Grade	I	0 (% 0,0)	16 (% 80,0)	29 (% 72,5)	0 (% 0,0)	P:0,000
	II	1 (% 100)	4 (% 20,0)	11 (% 27,5)	4 (% 30,8)	
	III	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	9 (% 69,2)	
Alt Tip	Meningotelyal	0 (% 0,0)	1 (% 5,0)	2 (% 5,0)	0 (% 0,0)	P:0,000
	Fibroblastik	0 (% 0,0)	6 (% 30,0)	3 (% 7,5)	0 (% 0,0)	
	Transizyonel	0 (% 0,0)	5 (% 25,0)	18 (% 45,0)	0 (% 0,0)	
	Psammomatöz	0 (% 0,0)	3 (% 15,0)	1 (% 2,5)	0 (% 0,0)	
	Anjiomatöz	0 (% 0,0)	1 (% 5,0)	2 (% 5,0)	0 (% 0,0)	
	Atipik	1 (% 100)	4 (% 20,0)	10 (% 25,0)	4 (% 30,8)	
	Anaplastik	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	7 (% 53,8)	
Nüks	Var	1 (% 100)	0 (% 0,0)	4 (% 10,0)	11 (% 84,6)	P:0,000
	Yok	0 (% 0,0)	20 (% 100)	36 (% 90,0)	2 (% 15,4)	
Kİ-67 PI	Düşük	0 (% 0,0)	16 (% 80,0)	30 (% 75,0)	1 (% 7,7)	P:0,000
	Orta	1 (% 100)	4 (% 20,0)	8 (% 20,0)	7 (% 53,8)	
	Yüksek	0 (% 0,0)	0 (% 0,0)	2 (% 5,0)	7 (% 53,8)	

NOT: Sekretuar, metaplastik, kordoid ve rabdoid tip tümörlere rastlanan olgu sayısı düşük olduğundan bu tumor tiplerinin yüzdeleri tabloda gösterilmemiştir.

Grade ile MMP-10 ekspresyon indeksi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü ($p < 0.05$). Grade III meningiomlarda ekspresyon indeks düzeyi yüksek oranda saptanmıştır.

Tümör alt tipi ile MMP-10 ekspresyon indeksi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Ancak transizyonel ile anaplastik tip olgularda MMP-10 ekspresyon indeksinin yüksek olduğu saptandı.

Nüks varlığı ile MMP-10 ekspresyon indeksi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Fakat 16 nüks olgusunun 12'sinde (%75) MMP-10 ekspresyon indeksi düzeyi yüksek saptandı.

Kİ-67 yüzdesi düzeylerine göre MMP-10 ekspresyon indeksi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p > 0.05$). MMP-10 ekspresyon indeks değerlendirmesi Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Grade, Alt Tip, Nüks Varlığına ve KI-67 Yüzdelerine göre MMP-10 Ekspresyon İndeksi Değerlendirilmesi

		MMP-10 Ekspresyon İndeksi		
		Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
Grade	I	21 (% 63,6)	24 (% 58,5)	P:0,010*
	II	12 (% 36,4)	8 (% 19,5)	
	III	0 (% 0,0)	9 (% 22,0)	
Alt Tip	Meningotelyal	2 (% 6,1)	1 (% 2,4)	P:0,067
	Fibroblastik	7 (% 21,2)	2 (% 4,9)	
	Transizyonel	9 (% 27,3)	14 (% 34,1)	
	Psammomatöz	2 (% 6,1)	2 (% 4,9)	
	Anjiomatöz	1 (% 3,0)	2 (% 4,9)	
	Atipik	11 (% 33,3)	8 (% 19,5)	
	Anaplastik	0 (% 0,0)	7 (% 17,1)	
Nüks	Var	4 (% 12,1)	12 (% 29,3)	P:0,134
	Yok	29 (% 87,9)	29 (% 70,7)	
KI-67 PI	Düşük	23 (% 69,7)	24 (% 58,5)	p:0,533
	Orta	8 (% 24,2)	12 (% 29,3)	
	Yüksek	2 (% 6,1)	5 (% 12,2)	

NOT: Sekretuar, metaplastik, kordoid ve rabdoid tip tümörlere rastlanan olgu sayısı düşük olduğundan bu tumor tiplerinin yüzdeleri tabloda gösterilmemiştir.

TARTIŞMA

Hücreler ile içinde buldukları mikro çevre arasında ilişki oldukça iyi tanımlanmıştır. Kanser hücrelerinin içinde bulunduğu matriksle ve birbirleri arasındaki ilişki ve matriksin yapısal durumu, metastaz ve tümör gelişimini etkileyen parametreler arasında öne çıkanlardır. Dolayısıyla mikro çevrenin moleküler analizi ve bu çevrenin oluşan tümör dokusuna bağlı olarak yeniden düzenlenmesinin araştırılması kanser tedavilerine yeni ufuklar açması bakımından oldukça önemlidir.

Son yirmi beş yılda proteazların kanser gelişiminde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma yapıldı. Proteazlar hücre içi ve dışı proteinleri parçalayan enzimler olup, serin proteazlar, metalloproteazlar ve lizozomal proteazlar olmak üzere üç gruba ayrılırlar (95). Serin proteazlardan ürokinaz plazminojen aktivatörü (UPA) ile, lizozomal proteazlardan katepsin B ve katepsin L ile, metalloproteazlardan MMP-2, MMP-9, MMP-11'in agresif meningiomlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Meningiomlar; histopatoloji, genetik ve hücre biyolojisi gibi birçok alanda birbirinden bağımsız ya da birbiri ile bağlantılı çok sayıda özelliği kapsayarak beyin tümörlerinin renkli bir grubunu oluşturmaktadır. Tarihsel süreç göz önünde bulundurulduğunda, meningiomlar birkaç yönden araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Başlangıçta, yerleşim yerlerindeki çeşitlilik nedeniyle daha çok cerrahi teknikler üzerinde yoğunlaşma olmuş iken, daha sonra etyolojisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Son yıllarda moleküler biyoloji ve genetikteki hızlı gelişmeler, meningiomların bu güne kadar anlaşılammış bazı özelliklerinin açıklanmasına ışık tutmuştur. Çalışmalar bu istikamette artmaya başlamıştır. Bu güne kadar meningiomların histopatolojisi ile prognozu arasında ilişki kurulmuş iken, araştırmacıları histopatolojinin sınırlarını zorlamaya iten sadece bu sınıflandırmaların yeterli olmaması değil, aynı zamanda hücre biyolojisi ile ortaya çıkan çığır açıcı gelişmelerdir. Bu gelişmeler; canlının moleküler temeline inmenin hücre içi ve dışı birçok proteinin, enzimin, RNA komponentlerinin keşfini içeren bir sürece yol açmıştır. Zira bugüne kadar hücre dışı matriks dokuya destek sağlayan, madde

alışverişinden başka işe yaramayan bir yapı olarak bilinirdi. Artık hücre dışı matriksin; embriyonik gelişim, blastosit implantasyonu, organ morfogenezini, ovulasyon, sinirlerin büyümesi, servikal dilatasyon, postpartum uterin involusyon, endometrial siklus, saç folikül siklusu, kemik remodelingi, yara iyileşmesi, anjiogenez, apoptoz gibi birçok fizyolojik olayda, artirit, kanser, kardiovasküler hastalıklar, nefrit, nörolojik hastalıklar, kan beyin bariyerinin bozulması, periodontal hastalıklar, cilt ülserleri, gastrik ülserler, dalakta fibrozis, fibrotik akciğer hastalıkları, amfizem gibi birçok hastalıkta başrol oynadığı bilinmektedir (96).

Matrisian 1990 yılında matriks metalloproteazları ve onların inhibitörlerini tanımladıktan sonra hücre dışı matrikste bulunan bu enzimlerle ilgili birçok çalışma yapılmaya başlandı (97). Matrisian MMP RNA larının kanserli dokuda yüksek oranda bulunmasının aynı epidermal büyüme faktörü-B, tümör nekrozis faktör, interlökin-1 gibi onkojenik potansiyele yol açan büyüme faktörleri olabileceğini söyledi. Ama daha sonra yapılan bir çok çalışmanın sonucunda MMP lerin üç şekilde kanser oluşumuna yardım ettikleri belirlendi (76,96). Bunlar tümör anjiogenezini, doku matriksinin bozulması, bazal membranın yapısının bozulmasıdır. Bu şekilde dokuda tümör hücrelerinin hareket alanını genişterek invazyon ve metastazı arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda; MMP-2, MMP-7, MMP-11'in gastrik kanserlerde yüksek ekspresyonunu, MMP-2, MMP-9'un pankreas kanserinde yüksek ekspresyonu gösterildi (96).

Çok sayıda çalışma yapılarak MMP'ler ile birçok tümör arasında ilişkiler ortaya konmaya çalışıldı. Meningiomlar ile MMP-2, MMP-9 ve MMP-11 arasında çalışmalar yapıldı. Yapılan çalışmaların çoğu MMP-2 ve MMP-9'un (intersitisyel kollejenazlar) üzerine yoğunlaşmış meningiomalarda agresif davranışla ilişkileri gösterilmiştir (98). Chintala MMP lerin astrositik tümörlerin patogenezinde etkili olduğunu söylerken MMP-9'un gliomlarda yüksek olduğunu gösterdi (99).

Kanser hücreleri hücre dışı matriksin temel yapısını oluşturan yapıları yıkarak yeni kan damarlarının oluşumu için uygun ortamı sağlamanın yanı sıra doku içinde hareketlilik kazanırlar. Bu sayede hem metastaz yapabilirler hem de tümörün daha da

büyümesini sağlarlar. İşte bu noktada MMP enzimleri en büyük rolü üstlenir. Hücre dışı matriksin temel yapısını tip I, tip II ve tip III kollojenler oluşturur. Bu kollojenler ise MMP enzim ailesinin substratlarıdır. MMP enzimlerinin tümör hücrelerinde fazla sentezlenmesi ve hücre dışı matriksin yıkılması tümör hücrelerinin hareketlilik kazanması açısından önemlidir. Bu enzim ailesinin üyelerinden biri olan ve normal koşullar altında dokuda oldukça az sentezlenen MMP-10 enzimi intersiyal kollojenazların yıkımından sorumludur.

Meningiomlar, orta ve ileri yaş erişkinlerde görülen ekstra-aksiyel yerleşimli beyin tümörleri olup kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha fazladır. Cushing'in 313 olguluk meningiom serisinde, 191 (%61) kadın olgu, 122 (%39) erkek olgu saptanmış, aynı çalışmada ortalama görülme yaşı 46.6 olarak bulunmuştur (100). Black'ın 733 olguluk serisinde ise, 520 (%71) kadın, 213 (%28) erkek, ortalama görülme yaşı ise 58 olarak tespit edilmiştir (71). Karaarslan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, olguların 56'sı (%70,9) kadın, 23'ü (%29,1) erkek olup ortalama yaş ise 53 olarak saptandı (125). Bizim çalışmamızda ise, olguların yaşları 19 ile 87 arasında değişmekte olup, 51'si (%68,9) kadın, 23'ü (%31,1) erkek olup ortalama yaş $54,83 \pm 14,51$ olarak saptandı. Çalışma grubumuz yaş dağılımları açısından literatürle uyumludur

Meningiomların klinik bulguları, tümör lokalizasyonuna bağlı olarak değişiklikler göstermektedir (8). Rockhill ve ark. 193 olguluk serilerinde, 75'inin (%38,8) baş ağrısı, 46'sının (%23,8) kişilik değişiklikleri, 43'ünün (%22,2) kuvvetsizlik ve 34'ünün (%17,6) görme problemleri ile başvurduklarını bildirmişlerdir (101). 72 olguluk başka bir seride ise 32 (%44) baş ağrısı, 17 (%24) kuvvetsizlik, 5 (%7) görme problemleri ve 5 (%7) kişilik değişiklikleri ile başvurduğu görülmüştür (102). Karaarslan ve arkadaşlarının yaptıkları olgu serisinde 41 (%51,9) baş ağrısı, 21 (%26,6) epileptik nöbet, 19 (%13,9) görmede azalma ile başvurduğu saptanmış (125). Çalışmamızda ise 32 hastada (%43,2) baş ağrısı, 10 hastada (%13,5) epileptik nöbet, 9 hastada (%12,2) görmede azalma ve 9 hastada (%12,2) kuvvetsizlik şikayetleri ile başvurmuşlardır. Olguların klinik bulgularının sıklık derecesi diğer literatürde yapılan çalışmalar ile uyumlu saptandı.

Tümör lokalizasyonu klinik bulgular ve cerrahi planlama açısından önem arz etmektedir (71). Yaptığımız çalışmada; 23 (%31,1) olgunun konveksite, 12 (%16,2) olgunun Sfenoid Kanat 13 (%17,6) olgunun Parasagittal lokalizasyonlu olduğu görüldü. Diğer lokalizasyondaki meningiömler daha az oranda görülmekte idi. Chirstensen ve ark. yaptığı çalışmada olguların %25'i parasagittal/falks, %19'u konveksite, %17'si sfenoid kanat, %9'u suprasellar, %8'i olfaktor oluk yerleşimli olarak bulunmuştur (103). 193 hastalık başka bir seride ise 67 (%34,7) olgunun konveksite, 43 (%22,2) olgunun parasagittal, 33 (%17) olgunun sfenoid kanat, 10 (%5,1) olgunun intraventriküler yerleşimli olduğu ve daha az oranda diğer lokalizasyonlarda olduğu görüldü (104). 72 olguluk bir seride ise meningiömlerin, 21'nin (%29) kafa tabanı yerleşimli, 20'sinin (%28) konveksite, 12'sinin (%17) parasagittal ve 8'inin (%11) ise falks/tentorial yerleşimli olduğu saptanmıştır (102). Yaşargil 1966 yılında meningiöm lokalizasyonu ile ilgili kapsamlı bir sınıflama yapmıştır (13). Bu 548 olguluk çalışmada, 112 (%20,4) bazal, orta hat, tuberkulum sella yerleşimli, 63 bazal, paramedian, serebellopontin köşe yerleşimli, 52 (%11,4) bazal, lateral, sfenoidal, 38 (%6,9) bazal, paramedian, sfenoid kanat, 37 (%6,7) dorsal, parasagittal, 35 (%6,3) fissural, falsian ve 34 (%6,2) dorsal, paramedian yerleşimli olarak saptanmıştır. Çalışmamızda en sık saptanan lokalizasyon alanları; konveksite, sfenoid kanat ve parasagittal alanlar olup, çalışmamız bu alanda literatür ile uyumludur.

Peritümöral ödem, mortalite ve morbidite gelişiminde en az tümörün kitle etkisi kadar önemlidir. Peritümöral ödem ile özellikle büyük hacimli tümörler, vasküler yapılara bası, tümör lokalizasyonu, histolojik alt tip ve VEGF ile arasında ilişki kurulmuştur (105). Pereira-Filho ve ark.74 olguluk meningiöm serilerinde 52 (%70) olguda peritümöral ödem saptanmış olup, 22'sinde (%30) peritümöral ödeme rastlanmamıştır (106). Aynı çalışmada peritümöral ödem saptanan olguların %17,5'i sfenoid kanat, %14,8'i konveksite, %13,5'i olfaktor oluk yerleşimli olup, histopatolojik alt tiplerine bakıldığında %37'si transizyonel, %27,7'si meningotelyal, %11,1'si fibroblastik tip olduğu bulunmuştur. 40 olguluk peritümöral ödem görülen başka bir meningiöm serisinde ise 17 (%42,5) olgu konveksite, 9 (%22,5) olgu

parasagittal ve 7 (%17,5) olgunun ise falks yerleşimli olduğu daha az oranda diğer lokalizasyonlarda görüldüğü saptanmış, olguların 14'nün (%35) transizyonel, 11'i (%27,5) meningotelyal, 6'sı (%15) fibroblastik, 3'ü (%7,5) atipik olarak bulunmuştur (107). Karaarslan ve arkadaşlarının olgu serisinin 44'ünde (%55,7) peritümöral ödeme rastlanırken, 35'inde (%44,3) rastlanmamıştır. Bu çalışmada Peritümöral ödem saptanan olguların 15'i (%34,1) konveksite, 15'i (%34,1) sfenoid kanat, 7'si (%15,9) parasagittal bölge lokalizasyonlu olduğu görüldü. Karaarslan ve ark. olgu serisinin Histopatolojik alt tipler incelendiğinde, 24 (%54,5) olgunun transizyonel, 13 (%29,5) olgunun atipik, 4 (%9) olgunun ise meningotelyal olduğu saptanmış (125). Çalışmamızda ise olguların 34'ünde (%45,9) peritümöral ödeme rastlanırken, 40'inde (%54,1) rastlanmamıştır. Literature ile karşılaştırdığımızda bizim çalışmamızda ödem oranı diğer çalışmalara göre daha düşük saptanmıştır. Peritümöral ödem saptanan olguların 8'i (%23,5) sfenoid kanat, 8'i (%23,5) parasagittal, 7'si (%20,6) falks bölge lokalizasyonlu olduğu görüldü. Konveksite lokalizasyonlu olguların ise %78,2 'sinde peritümöral ödem olmadığı saptandı ve istatikselsel olarak anlamlı bulundu. Literatürdeki çalışmalarda konveksite lokalizasyonlu olgularda ödem oranı yüksek iken, bizim çalışmamızda ödem oranı düşük saptandı. Ancak sfenoid kanat ve parasagittal alanda diğer çalışmalardaki gibi bizim çalışmamızda da peritümöral ödem oranı yüksek saptandı. Histopatolojik alt tipler incelendiğinde, 23 (%31,1) olgunun transizyonel, 19 (%25,7) olgunun atipik, 9 (%12,2) olgunun fibroblastik, 7 (%9,5) olgunun ise anaplastik olduğu, diğer subtiplerde daha az oranda görüldüğü saptandı. Bizim çalışmamızda da bulgularımız, tümör lokalizasyonu ve histopatolojik subtipler ile peri tümöral ödem arasında ilişki olabileceğini göstermiştir. Konveksite lokalizasyonunda bulunan olguların peritümöral ödem oranı hariç, diğer bulguların sonuçları literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Meningiomlarda cerrahinin boyutu nüks oranını etkileyen en önemli parametredir (71). Rezeksiyon derecesinin klasifikasyonunu ilk kez Simpson yapmıştır (14) (Bkz.Tablo 4). Daha sonra Kobayashi bu sınıflamayı modifiye etmiştir (15) (Bkz.Tablo 5). Simpson'nun 289 olguluk serisinde, 90 olguya grade I rezeksiyon yapılmış bu olguların takipleri sonucunda %9 oranında nüks saptanmıştır

(14). 114 olguya grade II rezeksiyon yapılmış, takiplerinde ise %19 nüks saptanmış, 24 olguya grade III rezeksiyon yapılmış ve takiplerinde %29 nüks görülmüş, 51 olguya grade IV rezeksiyon yapılmış, takiplerinde ise %44 oranında nüks saptanmıştır. Chan'ın 257 olguluk serisinde ise grade I rezeksiyon yapılan olguların %11'inde, grade II rezeksiyon yapılan olguların %22'sinde, grade III rezeksiyon yapılan olguların %50'sinde, grade IV rezeksiyon yapılan olguların %37'sinde, grade V yapılan olguların ise %100'ünde takipleri esnasında nüks saptanmıştır (108). Karaarslan ve ark. çalışmasında 50 (%63,5) olguya grade I, 13 (%16,5) olguya grade II, 16 'sına (%20,3) grade IV rezeksiyon yapılmış. Olguların 9 (%11,4) olguda nüks saptanmış. Nüks saptanan 4 (%44,4) olguda grade I rezeksiyon, 2 (%22,2) olguda grade II rezeksiyon, 3 (% 33,3) olguda ise grade IV rezeksiyon yapılmış. Karaarslan ve arkadaşlarının olgu serisinde 50 (%63,3) olguya Kobayashi grade I, 13'üne (%16,5) grade II, 11'ine (%13,9) grade IVA ve 1'ine (%5) grade IVB rezeksiyon uygulanmış (125). Çalışmamızda ise 50 (% 67,6) olguya grade I, 17 (%23) olguya grade II, 7 'sına (%9,5) grade IV rezeksiyon yapıldı. Takiplerimiz esnasında 16 (% 21,6) olguda nüks saptandı. Nüks saptanan 8 (%50) olguda grade I rezeksiyon, 5 (% 31,3) olguda grade II rezeksiyon, 3 (%18,8) olguda ise grade IV rezeksiyon yapılmış idi. Çalışmamızda 50 (%67,6) olguya Kobayashi grade I, 17'sine (%23) grade II, 5'ine (%6,8) grade IVA ve 2'sine (%2,7) grade IVB rezeksiyon uygulandı. Takiplerimiz esnasında nüks tespit edilen 8 (% 50) olguda grade I, 5 (%31,3) olguda grade II, 3 (%18,8) olguda grade IVA cerrahi rezeksiyon yapılmış olup, grade IVB rezeksiyon yapılan 2 olguda nüks saptanmamıştır. Yaptığımız çalışmada cerrahi rezeksiyon derecesi ile tümör nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülme de, grade II ve IV cerrahi uygulanan olgularda nüks oranının daha fazla olduğu saptandı.

Tümör nüksünü etkileyen diğer önemli nedenlerden biri ise histopatolojik alt tiptir (109). Çalışmamızda olguların 45'i (%60,8) grade I, 20'si (%27) grade II, 9'u (%12,2) grade III meningiom olup, grade I meningiomların 23'ü (%51,1) transizyonel, 9'u (%22) fibroblastik, diğer alt tipler daha az oranda görülmektedir. Grade II meningiomların ise 19'u (%95) atipik, 1'i (%5) kordoid tip olarak bulundu. Grade III meningiomların 7'si (%77,8) anaplastik, 2'si (%22,2) rabdoid tip olarak

saptandı. Nüks olgularının 8'i (%50) grade II, 8'i (%50) grade III meningiom olarak saptandı. Grade I olgularda ise nüks saptanmadı. Toplam 9 grade III olgunun; 8'inde nüks saptanırken, 1 tanesinde nüks saptanmadı. Jaaskelainen ve ark. 936 olguluk serilerinde, olguların %94,3'ü grade I, %4,7'si grade II, %1'i grade III olarak saptanmış olup, takipler esnasında grade I olanların %3'ünde, grade II olguların %38'inde, grade III olguların ise %78'inde nüks bulunmuştur (110). Ildan ve ark. 137 olguluk serisinde ise olguların 130'u grade I, 6'sı ise grade II ve III saptanmış olup, grade I meningiomların %7,6'sında , grade II ve III meningiomların ise %100'ünde nüks saptanmıştır (111). Karaarslan ve ark. 79 olguluk serisinde 59'u (%74,4) grade I, 20'si (%25,3) grade II meningiom olup, grade I meningiomların 39'u (%66,1) transizyonel, 13'ü (%22) meningotelyal, diğer alt tipler daha az oranda saptanmış. Grade II meningiomların ise 16'sı (%80) atipik, 2'si (%20) berrak hücreli, 2'si (%20) kordoid tip olarak saptanmış. Nüks olgularının 5'i (%55,5) grade II, 4'ü (%44,4) grade I meningiom olarak saptanmıştır (125). Çalışmamızda grade dağılımı literature ile uyumluluk göstermiştir. Çalışmamızda grade II ve grade III meningiomlarda nüks oranının fazla olması, literatür ile benzerlik göstermektedir.

Meningiomlarda, tümör hücrelerindeki proliferasyon potansiyeli, tümör davranışı ve prognozu ile ilişkilidir. Hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi ise mitoz halindeki hücrelerde nüklear proteine karşı sentezlenen Ki-67 antijeninin immünohistokimyasal analizi ile olmaktadır (112). Akyıldız ve ark. 245 olguluk serilerinde, 201 (%82) olgu grade I olup ortalama Ki-67 PI değeri %2,78, 30 (%12) olgu grade II olup ortalama Ki-67 PI değeri %7,23, 14 (%6) olgu grade III ortalama Ki-67 değeri ise %23,7 saptanmıştır (113). Kayasu ve ark. 342 olguluk serisinde ise 240 grade I olguda, 1 grade II olguda, 1 grade III olguda Ki-67 PI \leq 3.0 iken, 56 grade I, 27 grade II, 17 grade III olguda ise Ki-67 PI \geq 3.0 olduğu saptanmıştır (114). Karaarslan ve ark. 79 olguluk serisinde 43 (%72,8) grade I olguda Ki-67 PI derecesi düşük, 9'unda (%15,2) orta, 7'sinde (%12) ise yüksek saptanmış olup, 2 (%10) grade II olguda düşük, 5 (%25) grade II olguda orta, 13 (%65) grade II olguda ise yüksek Ki-67 PI değerine rastlanılmış. Ki-67 PI derecesi yüksek olan olguların 13'ü (%65) grade II, 7'si (%35) grade I bulunmuş. Ayrıca nüks tespit ettikleri olgulardan 9 olgunun 7'sinde (%77,7) Ki-67 PI derecesi yüksek, 2'sinde (%62,3) düşük tespit

edilmiş (125). Çalışmamızda 39 (%86) grade I olguda Ki-67 PI derecesi düşük, 6'sında (%14) orta, hiçbir grade I olgusunda yüksek saptanmamış olup, 8 (% 40) grade II olguda düşük, 9 (%45) grade II olguda orta, 3 (% 15) grade II olguda ise yüksek Ki-67 PI değerine rastlandı. Ayrıca 5 (% 55,5) grade III olguda orta, 4 (% 44,5) grade III olguda ise yüksek Kİ-67 PI değerine saptandı. Ki-67 PI derecesi yüksek olan olguların 3'ü (% 42,9) grade II, 4'ü (% 57,1) grade III'idi. Olgularımızda Ki-67 PI derecesi ile tümör grade arasında anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca nüks tespit edilen 16 olgunun 15'inde (%93,7) Ki-67 PI derecesi orta ve yüksek, 1'inde (%6,3) düşük tespit edilmiş olup, literatür ile uyumlu olarak tumor nüksünün Ki-67 PI derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (109).

MMP'ler zinc-bağımlı proteolitik enzimlerin, ez azından 26 üyeli bir ailesidir. (115). Transforme keratinositleri ve epitelyal kan damarları ve lenfatik kanallar etrafındaki bazal membranı parçalayabilmektedirler (116). MMP'lerin fizyolojik ve patolojik süreçlerde ekstraselüler matriksi yıkabildikleri bilinmektedir. Bazı MMP'ler, tümörün invazyon ve metastazında önemli bir role sahiptir (117,118). Tümör ilerlemesinin bir mekanizması olarak, tümör hücreleri MMP enzimi üreterek veya bu enzimleri salgılamak için stromal hücrelere girerek, tümörün bölgesel dokuyu invaze etmesine veya metastatik odak meydana getirmesine yardım eder. (92).

MMP'lerin bir üyesi, MMP-10 veya stromelizin-2 (ST-2) nin jelatin, kollajen tip 3 ve 4, elastin, fibronektin ve laminini laboratuvar koşullarında parçalayabildiği gösterilmiştir (92). Ancak, ST-2 nin çeşitli tümörlerde, keratinositlerde, insan alveolar makrofajlarında, fibroblastlarda, ve baş-boyun, akciğer ve karaciğer karsinomlarında yüksek düzeyde tespit edilmesi, tümör invazyonunda ekstraselüler matriks yıkımı yoluyla yer aldığını düşündürmektedir (93,94).

Ekstraselüler matriksin ve MMP'lerin tümör gelişimi ve prognozu üzerine etkilerine yönelik son yıllarda yapılan bunca çalışmaya rağmen, meningiomların histopatolojik yapısı ve biyolojik davranışı ile MMP-10 sentezi arasındaki ilişkiye yönelik herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Çalışmamızda boyanma derecesi ve boyanma alanı ile MMP-11 arasında ayrı ayrı ilişki araştırdık. Ayrıca bu iki parametreyi ifade edecek ekspresyon indeksi oluşturduk. Amacımız MMP-10 ile meningiomlar arasındaki ilişkiyi sorgularken olabildiğince fazla parametreyi karşılaştırabilmektir. Zira bu konuda fazla örnek çalışma olmaması ve aynı zamanda immün boyanma patternlerindeki çeşitlilik farklı karşılaştırmalar yapma gereksinimi doğurmaktadır.

MMP-10 boyanma paternine ilişkin değerlendirmelere bakıldığında 44 (%59,7) olgunun boyanma derecelerinin orta ve güçlü derecede olduğu saptanmış olup, 53 (%71,7) olgunun boyanma alanının da %50'nin üzerinde olduğu görüldü. MMP-10 ekspresyon indeksi değerinin 41 (%55,3) olguda yüksek saptanmış olup, 33 (%44,7) olguda düşük saptanmıştır. Bu bulgular bize meningiom ile MMP-10 sentezinin arasında ilişki olabileceğini düşündürdü.

Histopatolojik grade dağılımına bakıldığında, MMP-10 boyanma derecesi, boyanma alanı ve ekspresyon indeksi ile istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Boyanma derecesine bakıldığında grade III meningiom olgularının 7 (%77,8) olguda orta derece , 2 (%22,2) olguda güçlü boyanmış olup, zayıf boyanma derecesi olan grade III olgusu bulunmamaktadır. Boyanma alanında ise grade II meningioma olguların 11 (% 55) olgu % 50-75, 4 (% 20) olguda %75-100 boyanma alanında boyandığı görüldü. 9 adet Grade III olgularının ise tümünün %75-100 yüzdesinde boyandığı saptandı. Boyanma derecesi ile boyanma alanı parametrelerini kullanarak elde ettiğimiz ekspresyon indeksi ile grade arasında da istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Grade II olgularda MMP-10 ekspresyon indeksi 12 (%60) olguda düşük saptanmışken, 8 (%40) olguda yüksek saptandı. Boyanma alanında olduğu gibi ekspresyon indeksinde de 9 adet grade III olgunun tümünde indeks yüksek saptanmıştır. Bu üç parametreyi incelediğimizde, yüksek gradeli meningiomlar ile MMP-10 sentezi arasında ilişki olabileceğini düşündürdü. Perret'in MMP-11 ile yaptığı, 60 olguluk serisinde, grade II olguların %65'inde, grade I olguların ise %5'inde MMP-11 pozitifliği saptanmıştır (119). MMP-9 ile yapılan 50 olguluk bir seride ise 32 (%64) olguda MMP-9

ekspresyonu saptanmıştır (120). Aynı çalışmada özellikle fibröz, transizyonel, atipik ve kordoid meningiom olgularında MMP-9 ekspresyonunun diğer olgulara göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Histopatolojik alt tiplerde MMP-10 boyanma paternleri incelendiğinde ise, histolojik alt tipler ile boyanma derecesi ve boyanma alanı istatistiksel olarak anlamlı saptanmış olup, ekspresyon indeksi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Grade I meningiomlarda boyanma derecesi güçlü olan olguların %83,3'ü transizyonel tip olarak saptandı. Toplam 23 transizyonel tip meningioma 16 (% 69,6)'sının boyanma derecesi orta ve güçlü olarak bulundu. Anaplastik tip meningiomların tümü orta ve güçlü derecede boyandığı saptandı. Toplam 9 adet fibroblastik tip meningioma 7'sinde (%77,7) MMP-10 boyanma derecesinin düşük bulunması dikkat çekiciydi. Histolojik alt tip ile boyanma alanı karşılaştırıldığında, 23 adet transizyonel tip meningioma 18'inin (%78,3), 20 adet Atipik meningioma olgusunun 15'inin (%75) %50 üzeri boyanma alanına sahip olduğu görüldü. Grade III anaplastik tip meningiomların tümünün %75 üzeri boyanma alanına sahip olması boyanma derecesinde olduğu gibi dikkat çekici bir bulguydu. MMP-10 ekspresyon indeksine baktığımızda transizyonel meningiomların % 60,9'unun, anaplastik meningiomların ise tümünün ekspresyon indeksi yüksek saptanmıştır. Fibroblastik tip meningiomların ise % 77,7'sinin ekspresyon indeksi düşük bulunmuştur. Çalışmamızda grade I meningiomlarda MMP-10 sentezi ile transizyonel alt tip arasında ilişki olabileceğini ancak, fibroblastik alt tip ile yüksek oranda ilişkisiz olduğunu saptadık. Yüksek gradeli olan atipik ve özellikle anaplastik tip meningiomlarda MMP-10 sentezinin yüksek oranda olduğunu gösterdik. Okada ve ark MMP-2 ve MMP-9 ile yaptıkları 56 olguluk serilerinde, 13 (%23,2) olguda MMP-2 pozitif saptamışlardır (121). Bu 13 olgunun 8'inin grade I, 5'inin ise grade II ve grade III olduğu bulunmuştur. Tüm grade I olguların %16,3'ünde MMP- 2'nin pozitif olduğu, grade II ve grade III olguların ise %71,4'ünde MMP-2 pozitifliği saptanmıştır. Aynı çalışmada 22 (%39,3) olguda MMP-9 pozitif olarak bulunmuş olup, bunların 16'sı grade I, 6'sı ise grade II ve grade III'tür. Grade I meningiomların %32,7'sinde, grade II ve grade III olguların ise %85,7'sinde MMP-9 pozitif bulunmuştur. 18 olguluk başka bir seride ise 13 (%72) olguda MMP-2 düşük

derecede pozitif saptanmış, 4 (%22) olguda ise yüksek derecede olduğu gölmüş ve tüm grade II olgularda MMP-9 ekspresyonuna rastlanmıştır (122). Karaarslan ve ark.toplam 24 MMP-3 pozitif olgusunun 16'sını (%66,6) transizyonel tip olarak saptamış olup toplam 13 meningotelyal meningiomun 10'unda (%76,9) MMP-3 boyanma paternini negatif saptamışlar. Grade II olgularda ise 16 atipik meningiom olgusunun 14'ünde (%87,5) MMP-3 boyanma paterninini pozitif saptamışlar (125).

Nüks olguları değerlendirdiğimizde, nüks varlığı ile boyanma alanı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, boyanma derecesi ve ekspresyon indeksi istatistiksel olarak anlamlı bulunulmadı. 16 nüks olgusunun 15'inde (%93,75) boyanma alanı % 50 üzeri saptanmış olup, 12'sinde (%75) ekspresyon indeksi yüksek bulunmuştur. Bu nedenle biz nüks olgularda MMP-10 sentezinin prognostik faktör olabileceğini ve bu konuda daha fazla inceleme yapılması gerektiğine inanıyoruz. Karaarslan ve ark.79 olguluk serisinde 9 nüks olgu saptanmış olup, bunların 5'inde (%55,5) MMP-3 boyanma paterni pozitif, 4'ünde (%44,5) negatif saptanmış (125). Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalarda MMP-2, MMP-9 ve MMP-11'in tümör rekürrensi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (121,123).

MMP 10'un tumor hücrelerinin proliferasyon kapasitesi ile ilişkisini anlamak için, bu konuda nöropatoloji pratiğinde yaygın kullanıma girmiş bir belirteç olan Ki-67 ekspresyonu ile karşılaştırdık. Ki-67 insan nükleer antijenlerine aşına monoklonal antikordur. Sadece dinlenme fazındaki hücreleri işaretlemeyebilir. Bu nedenle proliferasyon göstergesi olarak kullanılmaya başlandı. Non hodgkin lenfoma, meme karsinomu, beyin tümörleri gibi tümörlerde kullanımı yaygınlaştı. Roggendorf anaplastik ve rekurrent meningiomlarda Ki-67 proliferasyon indeksini % 20, benign olgularda % 1 bulmuştur. Bu sonuçlarla geleneksel histolojinin tümörün proliferasyon kapasitesi ile ilgili bilgi vermediğini söylemiştir. Ki-67 ekspresyonu tümörler için potansiyel proliferasyon markeri olarak görülmektedir (124).

Çalışmamızda Ki-67 ile MMP-10 ekspresyon indeksi arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişki saptanmasada yüksek proliferasyon indeksine sahip olguların MMP-10 boyanma indeksinin yüksek olduğu görüldü. MMP-10 ekspresyon indeksinin, yüksek proliferasyon indeksine sahip agresif meningiomlarda anlamlı derecede yüksek olması; bize bu marker'in agresyonla ilişkisinin olduğunu göstermektedir. MMP-10 boyanma alanı ile Ki-67 PI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Ki-67 PI değeri yüksek saptanan toplam 7 olgunun tümünde boyanma alanı % 50'nin üzerinde saptandı. Bu bulgular bize MMP-10'un meningiomlarda proliferasyon markeri olarak kullanılabileceğini düşündürdü. Meningiomlarda Ki-67 PI derecesi ile özellikle MMP-2, MMP-9 ve MMP-11 arasında anlamlı korelasyon saptanmış olup, meningiomlarda proliferasyon markeri olarak kullanılacakları vurgulanmıştır (119,120,121). Başka bir çalışmada Karaarslan ve ark. Ki-67 PI derecesi yüksek 20 olgunun 12'sinde (%60) MMP-3 pozitif bularak, MMP-3'ün meningiomlarda proliferasyon markeri olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (125).

Her ne kadar çalışmamızdaki bulgular anlamlı bulunsa da, MMP-10 enziminin meningiom etyopatogenezi ve biyolojik davranışı üzerine etkilerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

- 1-Konveksite lokalizasyonlu olguların % 74'ü grade I saptandı.
- 2- Sfenoid kanat lokalizasyonlu meningiomlarda peritümöral ödem oranı yüksek iken, konveksite meningiomlarında düşük saptandı.
- 3- Grade II ve Grade III meningiomlarda nüks potansiyeli fazla saptandı.
- 4- KI-67 PI derecesi yüksek olguların nüks etme oranı yüksek saptandı.
- 5- Grade II ve Grade IV tip Simpson ve Kobayashi cerrahi rezeksiyon yapılan olgularda nüks oranının fazla olduğu saptandı.
- 6- Grade III meningiom olgularında, MMP-10 ekspresyonu grade I ve II meningiom olgularına göre daha yüksek saptandı.
- 7- Grade I meningiomlardan olan transizyonel tip meningiomlarda MMP-10 ekspresyonu çok yüksek saptandı.
- 8- Fibroblastik tip meningiomlarda, MMP-10 boyanma derecesi, boyanma alanı ve ekspresyon indeksi çok düşük saptandı.
- 9- KI-67 PI derecesi yüksek olan olgularda MMP-10 ekspresyonunun fazla olduğu saptandı.
- 10- Nüks tümörlerde, nüks olmayan tümörlere göre MMP-10 ekspresyonunun yüksek olduğu saptandı.
- 11- MRG görüntülerinde peritümöral ödem görülen olgularda MMP-10 ekspresyonunun yüksek olduğu saptandı.
- 12- Özellikle anaplastik ve transizyonel tip meningiomlarda MMP-10 boyanma derecesi, boyanma alanı ve ekspresyon indeksi diğer alt tiplere göre ciddi oranda yüksek saptandı.

KAYNAKLAR

- 1- Perry A, Guthmann H. David, Reifenberger Guido. Molecular pathogenesis meningioma. *Journal of Neuro-Oncology* 2004;70: 183-202.
- 2- W.T. Longstreth, Leslie K. Dennis, Valerie M McGuire, Mark T Drangsholt, Thomas D. Koepsell. Epidemiology of Intracranial Meningioma. *Cancer* Volum 1993;72 (3): 639-648.
- 3- Czarnetzki A, Schwaderer E, Pusch CM. Fossil record of meningioma, 2003:362- 408.
- 4- Anderson T. An example of meningomatous hyperostosis from medieval Rochester. *Med Hist* 1992;36: 207-213.
- 5- Plater F. Observation in hominis affectibus plerisque, corpori et animo, functionun, dolore, aliave, molestia, et vitio, incommodantibus, libri ters. Ludovici Konig, 1614.
- 6- Clendland J. Description of two tumors adherent to the deep surface of the duramater. *Glasgow Med J* 1864;11: 148-159.
- 7- 245. Schmidt M. Uber die pachionischen granulationen und ihr verhaltnis zu den sarcomen und psammomen de dura mater. *Virchows Arch* 1927;170: 429-476.
- 8- De Monte F. Current management of meningiomas. *Oncology (Williton Park)* 1995;9: 83-101.
- 9- Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas: their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas, 1938; 115-132
- 10- Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus* 2007;23: E3.
- 11- Radner H, Katenkamp D, Reifenberger G, Deckert M, Pietsch T, Wiestler OD. New Developments in the pathology of skull base tumors. *Virchows Arc* 2001;438: 321-335.

- 12- Reimenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetic of meningiomas. *Lancet Neurol* 2006;5: 1045-1054.
- 13- Yasargil MG. *Microneurosurgery of CNS tumors, Volum IV*, Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 1966: s.134-185
- 14- Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1957;20: 22-39.
- 15- Kobayashi S, Okudera H, Kyoshima K. Surgical considerations on skull base meningiomas. Sami M, ed. *Skull Base Surgery, first international skull base congress*. Basel: Karger; 1994;173-174.
- 16- De Groot J, Chusid J.G. *Correlative neuroanatomy*, Appleton&Lange.1988; 210
- 17- Gutrie BL, Ebsersold MJ. Neoplasms of the intracranial meningioma in Youmans J.T (ed): *Neurological Surgery*, W.B Saunders ed 1990; 3: 3250-3315
- 18- Weber RG, Bostrom D, Wolter M et al. Analysis of genomic alterations in benign, atypical and anaplastic meningioma; Toward a genetic model of meningioma progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 14719-14724
- 19- Tsumori Yamashima. Human meninges: Anatomy and Its Role in Meningiomas Pathology. *Meningiomas-Diagnosis, Treatment and Outcome*, 2008; 3: 15-24.
- 20- Müller F, O’Rahilly R. Segmentation in stage human embryos: the occipitocervical region revisited. *J Anat* 2003;203: 297-315.
- 21- O’Rahilly R, Müller F. The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986;45: 588-608.
- 22- Chaines DE, Frederickson RG. The meninges. In: Al-Mefty. *Meningiomas*. Raven Press, New York, 1991;9-25.

- 23- Nakasu S, Nakajima M, Matsumura K, Nakasu Y Handa J: Meningoma: proliferating potential and clinicoradiological features. *Neurosurgery* 1995;37(6):1049-1055.
- 24- Radner H, Katenkamp D, Reifenberger G, Deckert M, Pietsch T, Wiestler OD: New developments in the pathology of skull base tumors. *Virchows Arch* 2001;438(4): 321- 335.
- 25- Claus E, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black P: Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005;57:1088-1095.
- 26- Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ: the central nervous system: Principle and Practice of Surgical Pathology and Cytophology Üçüncü baskı. Churchill Livinstone Inc.1997;2976-2983.
- 27- Zimmerman HM. Brain tumors; their incidence and classification in man and their experimental production. *Ann NY Acad Sci* 1969; 159: 337-359.
- 28- Im SH, Wang KC, Kim SK, Oh CW, Kim DG, Hong SK, Kim NR, Chi JG, Cho BK: Childhood meningioma: unusual location, atypical radiological findings, and favorable treatment outcome. *Childs Nerv Syst* 2001;17(11): 656-662.
- 29- Kim NR, Choe G, Shin SH, Wang KC, Cho BK, Choi KS, Chi JG: Childhood meningiomas associated with meningioangiomas: report of five cases and literature review. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;28: 48-56.
- 30- Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005;57: 1088-1095.
- 31- Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 2005;57: 1088-1095.
- 32- Custer B, Longstre WT jr, Philips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposure and the risk of intracranial meningioma in women: a population case control study. *BMC Cancer* 2006;6: 151-152.

- 33- Claus EC, Black PM, Bondy ML, Calvocaressi L, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Exogenous hormone use and meningioma risk. *Cancer* 2007;110: 471-476.
- 34- Sadetzki S, Flint-Richert P, Starinsky S, Novikov I, Lerman Y, Goldman B, Friedman E. Genotyping of patients with sporadic and radiation-associated meningiomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005,14: 969-976.
- 35- Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin. *Brain* 1922;45: 282-316.
- 36- Lee E, Grutsch J, Persky V, Glick R, Mendes J, Davis F. Association of meningioma with reproductive factors. *Int J Cancer* 2006;119: 1152-1157.
- 37- Korhonen K, Salminen T, Raitinen J, Auvinen A, Isola J, Haapsalo H. Female predominance in meningiomas cannot be explained by differences in progesterone oestrogen or androgen receptors expression. *J Neurooncol* 2006;80: 1-7.
- 38- De Monte F, Marmor R, Al-Mefty O. Meningiomas. In: Kaye AH, Laws ER, eds. *Brain Tumors: an encyclopedic approach*, 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2001;719-750.
- 39- Rutledge MH, Sarrazin J, Rangaratnam S, Phelan CM, Twist E. Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet* 1994;6: 180-184.
- 40- Cesario A, Galeta D, Margaritora S, Granone P. Unsuspected primary pulmonary meningioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 21: 553-555, 2002.
- 41- Ueki K, Wen-Bin c, Narita Y, Asai A, Kirino T. Tight association of loss of merlin expression with loss of heterozygosity at chromosome 22q in sporadic meningiomas. *Cancer Res* 1999;59: 5995-5998.
- 42- Weber RG, Bastrom J, Wolter M, Baidus M, Collins VP, Reifenberger G, Lichten P. Analysis of genomic alterations in benign, atypical and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. *Proc Nat Acad Sci USA* 1997;94: 14719- 14724.

- 43- Karak Asis Kumar, Singh Rajvir , Prakash N et al. A Comparative Survival Evaluation and Assessment of Interclassification Concordance in Adult Supratentorial Astrocytic Tumors. *Pathology Oncology Research* 2000; 1: 46-52
- 44- Yang Z, Strickland DK, Bornstein P. Extracellular matrix metalloproteinase 2 levels are regulated by the low density lipoprotein-related scavenger receptor and thrombospondin 2. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 8403–8408
- 45- Hesck A, Mosdal C, Longenson K. Localized cranial hyperostosis of meningiomas. A result of neoplastic enzymatic activity. *Acta Neurol.* 1993; 87: 243-247
- 46- Perry A, Lusa EA, Gutmann DH. Meningothelial hyperplasia: a detailed clinicopathologic, immunohistochemical and genetic study of 11 cases. *Brain pathol* 2005;15: 109-115.
- 47- Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Diemling A. Meningiomas in: *Tumours of the Nervous System*. Lyon: IARC Pres, 2000;176-184
- 48- Buhl R, Huga H-H, Mihajlovic HM. Secretory meningiomas: Clinical and immunohistochemical observation. *Neurosurgery* 2001;48: 297-302.
- 49- Oviedo A, Pang D, Zovickian J, Smith M. Clear Cell Meningioma: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8: 386-390.
- 50- Kros JM, Cella F, Bakker SL, Paz YG, Egeler RM. Papillary meningioma with pleural metastasis: case report and literature review. *Acta Neurol Scand* 2000;102: 200-202.
- 51- Nakamura M, Roser F, Michael J, Jacobs C, Sami M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003;53: 62-71.
- 52- Wilkins R. Parasagittal meningiomas. In: Al-Mefty O, ed. *Meningiomas*. New York: Raven Pres, 1991;329-343.
- 53- Bakay L, Cares HL. Olfactory meningiomas. Reported on a series of twenty five cases. *Acta Neurochir* 1972;26: 1-12.

- 54- Ojemann RG. Olfactory Groove meningiomas. In: Al Mefty ON. Meningiomas. New York Raven Pres, 1991; 383-394.
- 55- Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res* 38(1): 45-52, 2000.
- 56- Gökalp HZ, Erongun U. İntrakranial Meningiomalar. Nöroşirürji ders kitabı Mars Matbası, Ankara 1997; 96-107
- 57- Gutrie BL, Ebersold MJ. Neoplasms of the intracranial meningiom in Youmans J.T (ed): *Neurological Surgery*, W.B Saunders ed 1990; 3: 3250-3315
- 58- Wilkins RH, Rengachary SS. Meningiomas neurosurgery vol.1b (ed) 2, McGraw-Hill Book c.o Newyork 1996; 833-958
- 59- Kılıç T, Bayri Y, Özduman K et al. Tenascin in meningioma: expression is correlated with anaplasia, vascular endotelial growt factor expression, and peritumoral edema but not with tumor border shape. *Neurosurgery* 2002; 51: 183-193
- 60- O'Leary S, Adams WM, Parrish RW, Mukonoweshuro W. Atypical imaging appearance of intracranial meningiomas. *Clin Radiol* 2007;62: 10-17.
- 61- Osborn AG. *Diagnostic Neuroradiology Mosby- Year Book*; 1994; 14:579-625.
- 62- Ginsberg LE. Radiology of meningiomas. *J Neurooncol* 1996;29: 229-238.
- 63- Pieper DR, Al- Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningiomas of the cranial base: Secondary changes or tumors invasion. *Neurosurgery* 2002;44: 742-746.
- 64- Nil TN, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yılmaz G, Turgut E. Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance. *Am J Neuroradiol* 2005;26: 2053-2056.

- 65- Probst-Cousin S, Villagran-Lillo R, Lahl R, Schmid KW, Gullotta F. Secretory meningioma: clinical, histologic and immunohistochemical findings in 31 cases. *Cancer* 1997;79: 2003-2015.
- 66- Tsuchiya K, Mizutani Y, Hachiya J. Preliminary evaluation of fluid-attenuated inversion – recovery MRI in the diagnosis of intracranial tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17: 1081-1086.
- 67- Roki- Yzdi H, Sotoudeh H. Prevalence of dural tail sign in patients with different intracranial pathologies. *Eur J Radiol* 2005;60: 42-45.
- 68- Guermazi A, Lafitte F, Miaux Y, Adem C, Bonneville JF, Chiras J. The dural tail sign beyond meningioma. *Clin Radiol* 2005;60: 171-188.
- 69- Flippi GC, Edgar MA, Ulug AM, Prowda JC, Heler LA, Zimmerman RD. Appearance of meningiomas on diffusion-weighted images: correlation diffusion constants with histopathologic findings. *Am J Neuroradiol* 2001;22: 65-72.
- 70- Latchaw RE, Rai AT, Branstetter BF, Hogg JP. Extra axial tumors of the head: Diagnostic imaging, physiological testing, and embolization, in: Latchaw RE, Kucharczyk J, Moseley ME, eds. *Imaging of the Nervous System: Diagnostic and Therapeutic Application*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005;771-851.
- 71- Peter Black, Andrew Morokoff, Jacob Zauberman, Elizabeth Claus, Rona Carroll. Meningiomas: Science and Surgery. *Clinical Neurosurgery* volum 2007;54: 91-99.
- 72- Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 1985;62: 18-24.
- 73- Mathiesen T, Khilstrom L, Karlsson B, Lindquist C. Potential complications following radiotherapy for meningiomas. *Surg neurol* 2003;60: 193-198.
- 74- Dziuk TW, Woo S, Butler EB, Thornby J. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol* 1998;37: 177-188.

- 75- Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76: 1425-1430.
- 76- Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. Intracellular compartments and protein sorting. *Molecular Biology of the Cell*. 4th Ed. Garland Science 2002; 1800-1850
- 77- Hijova E. Matrix metalloproteinases: their biological functions and clinical implications. *Bratis Lek Listy* 2005;106(3): 127-132.
- 78- Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999;274: 21491- 21494.
- 79- Matrisian L: Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. *Trends Genet*. 1990;6:121-123.
- 80- Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2: 161-174.
- 81- Thomas R, True LD, Bassuk JA, Lange PH, Vessella RL: Differential Expression of Osteonectin/SPARC during Human Prostate Cancer Progression. *Clinical Cancer Research* Vol. 2000;6:1140–1149.
- 82- Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, Werb Z. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. 2000; 103:481–490
- 83- Manes S. et al. The matrix metalloproteinase-9 regulates the insulin-like growth factor-triggered autocrine response in DU-145 carcinoma cells. *J Biol Chem*. 1999 ;12;274(11):6935-45.
- 84- Yu WH, Woessner JF, McNeish JD, Stamenkovic I. CD44 anchors the assembly of matrilysin/MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling. *Genes Dev*. 2002; 16: 307–323.
- 85- Boulay A. et al. High cancer cell death in syngeneic tumors developed in host mice deficient for the stromelysin-3 matrix metalloproteinase. *Cancer Res*. 2001; 61: 2189–2193.

- 86- Sang-Oh Yoon, Soo-Jin Park, Chang-Hyun Yun, An-Sik Chung. Roles of Matrix Metalloproteinases in Tumor Metastasis and Angiogenesis. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* vol 2003 ;(36): 128-137.
- 87- Michelle D. Martin, Lynn M Matrisian. The other side of MMPs: Protective roles in tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2007;26: 717-724.
- 88- Fazilet Kayaselçuk, Suzan Zorludemir, Nebil Bal, Bülent Erdoğan, Seyda Erdoğan, Tahsin Erman. The expression survivin and Ki-67 in meningiomas: correlation with grade and clinical outcome. *Journal of Neuro-Oncology* 2004;67: 209-214.
- 89- Smith JS, Lal A, Harmon-Smith M, Bollen AW, McDermot MW. Association, between absence of epidermal growth factor receptor immunoreactivity and poor prognosis in patients with atypical meningioma. *J Neurosurg* 2007;106: 1034-1440.
- 90- Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NHV. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:654-64.
- 91- Welgus HG. Stromelysin: Structure and function. *Progress in Inflammation Research and Therapy*. 1991; 61-65.
- 92- Boyd S, Virolainen S, Pärssinen J, et al. MMP-10 (Stromelysin-2) and MMP-21 in human and murine squamous cell cancer. *Experimental Dermatology*, 2009;18: 1044-52
- 93- Mathew R, Khanna R, Kumar R, et al. Stromelysin-2 overexpression in human esophageal squamous cell carcinoma: potential clinical implications. *Cancer detection and prevention*, 2002;26: 222-228
- 94- Liu H, Qin YR, Bi J, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase 10 is associated with poor survival in patients with early stage of esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the Esophagus*, 2012;25: 656-63
- 95- Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J. Neurosurg.* 2006; 105 (2): 163-173

- 96- Sanchez-Lopez R, Alexander CM, Behrendtsen O et al. Role of zinc-binding- and hemopexin domain-encoded sequences in the substrate specificity of collagenase and stromelysin- 2 as revealed by chimeric proteins. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 7238–7247
- 97- M. Egeblad, Z. Werb. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 161–174.
- 98- Murtagh R, Linden C. Neuroimaging of intracranial meningiomas. *Neurosurgery Clinic North American* 1984; 5: 217-219
- 99- Chintala S K, Sawaya R, Aggarwal BB, Majumder S, tGiri DK, Kyritsis AP, Gökaslan ZL, Rao jS. Induction of matrix metalloproteinase-9 requires a polymerized actin cytoskeleton in human malignant glioma cells. *The Journal of Biological Chemistry*.vol 273 no22.
- 100- Cushing H, Eisenhardt L. *Meningiomas: Their classification, regional behavior, life history, and result.* Springfield, IL: Hafner Publishing Co. 1938: 49-224.
- 101- Jason Rockhill, Majiej Mragula, Marc C. Chamberlain: Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus* 2007;23(4): E1.
- 102- Mascarenhas L, Fonseca M, Honavar M, Romao H, Resende M, Rocha Vaz A. Analysis of the influence of the variable size on the characteristics and behavior of meningiomas. *Neurocirurgia* 2005;16: 486-491.
- 103- Christensen HC, Kosteljanetz M, Johansen C. Incidence of gliomas and meningiomas in Denmark, 1943 to 1997. *Neurosurgery* 2003;52:1327–34.
- 104- Chamberlain MC. Meningiomas. *Current Treatment Options in Neurology* 2001;3:67-75.
- 105- Louis DN, Hamilton AJ, Sobel RA, Ojemann RG. Pseudo psammomatous meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen: a true secretory meningioma. Case report. *J Neurosurg* 1991;74: 129-132.

- 106- Pereira-Filho NA, Soares FB, Chemale IV, Coutinho LMB. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(3): 346-349
- 107- Ya-Suo D, Han-Dong W, Ke T, Zhi-Gang H, Wei J, Wei Y. Expression of Vacular Endothelial Growth Factor in Human Meningiomas and Peritumoral Brain Areas. *Annals of Clin Lab Sci* 2008;38: 344-351.
- 108- Chan RC, Thampson GB. Morbidity, mortality and quality of life following surgery for cranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg* 1984;60(1): 52-60.
- 109- Yoo-Jin K, Ketter R, Henn W, Zang KD, Steudel WI, Feiden W. Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters. *Virchows Arch* 449: 529-538, 2006.
- 110- Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy and outcome. *Surg Neurol* 1986;25: 233-242.
- 111- Ildan F, Erman T, Gocer D, Tuna M, Bagdatoglu H, Cetinalp E, Burgut R. Predicting the Probability of Meningioma Recurrence in the Preoperative and Early Postoperative Period: A Multivariate Analysis in the Midterm Follow-Up. *Skull Base* 2007;17(3): 157-171.
- 112- Fazilet Kayaselçuk, Suzan Zorludemir, Nebil Bal, Bülent Erdoğan, Seyda Erdoğan, Tahsin Erman. The expression survivin and Ki-67 in meningiomas: correlation with grade and clinical outcome. *Journal of Neuro-Oncology* 2004;67: 209-214.
- 113- Akyildiz EU, Oz B, Comunoglu N, Aki H. The relationship between histomorphological characteristics and Ki-67 proliferation index in meningiomas. *Bratisl Lek Listy* 2010;111(9): 505-509.
- 114- Kayasu H, Kubo O, Tanaka M, Amano K, Kato K, Hori T. Clinical and radiological features related to growth potential of meningioma. *Neurosurg Rev* 2006;29: 293-297.

- 115- Specenier P, Brouwer A. Matrix Metalloproteinases in Head and Neck Cancer. *World Journal of Surgical Medical and Radiation Oncology*, 2015;4: 18-27.
- 116- Lee SY, Park SY, Kim S-H, et al. Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in squamous cell carcinoma of the tonsil and their clinical significance. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 2011;4: 88-94.
- 117- Kerkelä E, Ala-Aho R, Jeskanen L, et al. Differential patterns of stromelysin-2 (MMP-10) and MT1-MMP (MMP-14) expression in epithelial skin cancers. *British J Cancer*, 2001;84: 659.
- 118- Iizuka S, Ishimaru N, Kudo Y. Matrix metalloproteinases: the gene expression signatures of head and neck cancer progression. *Cancers*, 2014;6: 396-415
- 119- Perret AG, Duthel R, Fotso MJ, Brunon J, Mosnier JF. Stromelysin-3 Is Expressed by Aggressive Meningiomas. *Cancer*. 2002;94 (3): 765-72.
- 120- Barresi V, Vitarelli E, Tuccari G, Baressi G. MMP-9 expression in meningiomas: a prognostic marker for recurrence risk? *Jour of Neurooncol* doi: 2010;10.1007:11060-110312.
- 121- Okada M, Miyake K, Matsumoto Y, Kawai N, Kunishio K, Nagao S. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expressions correlated with the recurrence of intracranial meningiomas. *Jour Neuro Oncol* 2004;66: 29-37.
- 122- Rooprai HK, Van Meter TE, Robinson SDF, King A, Rucklidge GJ, Pilkington GJ. Expression of MMP-2 and MMP-9 in short-term cultures of meningioma: Influence of histological subtype. *Jour of Molec Med* 2003;12: 977-981.
- 123- Sun Ha P, Chae-Yong K, Young YK, In Ae P, Min Seok K, Dong Gya K, Hee- Won J. Correlation of clinical and biological parameters with peritumoral edema in meningioma. *Jour of Neuro Oncol* 2002;60: 235-245.
- 124- Nakasu S, Li DH, Okabe H, Nakajima M, Matsuda M: Significance of MIB-1 staining incides in meningiomas. Comprasion of two counting methods. *Am J Surg Pathol* 2001;25(4): 472-478.

- 125- Karaarslan N, Grbz MS, alıřkan T, Ayan E, Aker FV, Berkman MZ. The effect of Matrix Metalloproteinase enzyme-3 on the prognosis and biological behaviour of meningiomas. Turkish Neurosurgery 10.5137/1019-5149.JTN.12807-14.1



