

T.C.

Sağlık Bakanlığı

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği

Klinik Şefi: Prof. Dr. M. Zafer Berkman

**MENİNGİOMLARDA PROGNOZA ETKİ EDEN
FAKTÖRLER,
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-3 ENZİMİNİN
BİYOLOJİK DAVRANIŞ VE PROGNOZ ÜZERİNE
ETKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Numan KARAARSLAN

İSTANBUL – 2011

İÇİNDEKİLER

1-KISALTMALAR

2-GİRİŞ VE AMAÇ

3-GENEL BİLGİLER

1-Meningiomlar

1-Tarihçe

2-Embriyoloji

3-Anatomi

4-Epidemiyoloji

5-Etyoloji

6-Patoloji

7-Histopatolojik Sınıflandırma

a)Meningotelyal Meningiom

b)Fibröz (fibroblastik) Meningiom

c)Transizyonel (mikst) Meningiom

d)Psammomatöz Meningiom

e)Anjiomatöz Meningiom

f)Mikrokistik Meningiom

g)Sekretuar Meningiom

h)Lenfoplazmositik Meningiom

ı)Metaplastik Meningiom

i)Berrak Hücreli Meningiom

j)Kordoid Meningiom

k)Atipik Meningiom

l)Papiller Meningiom

m) Rabdoid Meningiom

n)Anaplastik Meningiom

8-Klinik Tanı

9-Radyolojik Tanı

10-Tedavi

2-Matriks Metalloproteinazlar

1)ProMMP'lerin Aktivasyonu

2)MMP İnhibitörleri (TIMPs)

3)Tümör Gelişiminde MMP'lerin Rolü

4)Anjiogeneizde MMP'lerin Rolü

5)Tümör Metastazında MMP'lerin Rolü

6)Apoptoz ile MMP'ler Arasındaki İlişki

7)MMP-3 (Stromelysin-1)

3-Ki-67 Proliferasyon İndeksi (PI)

4-MATERYAL VE METOD

1-Hastalar

2-Mikroskopik İnceleme

3-İmmünohistokimyasal Boyama

4-Boyama Derecelerinin Değerlendirilmesi

1-Ki-67

2-MMP-3 (Stromelysin-1)

5- İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

6-BULGULAR

7-TARTIŞMA

8-SONUÇ

9-ÖZET

10-OLGU SUNUMU

11-KAYNAKLAR

1-KISALTMALAR

AP-1	Aktivatör protein 1
BBT	Bilgisayarlı beyin tomografisi
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CEA	Carcino Embryonic Antigen
DNA	Deoksiribo nükleik asid
EGF	Epitelyal growth faktör
FGF	Fibroblast growth faktör
IGF-1	İnsülin like growth factor 1
IGF-B	İnsülin like growth factor beta
IL	İnterlökin
Ki-67 PI	Ki-67 proliferasyon indeksi
KİBAS	Kafa içi basınç artışı
MBP	Myelin basic protein
MMPs	Matriks metalloproteinazlar
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	Merkezi sinir sistemi
MT-MMP	Membrane type matrixmetalloproteinase
NF2	Nörofibromatözis tip 2
OSK	Optik sinir kılıfı
PAS	Peryodik asid schiff
ProMMP	Precursor of matrixmetalloproteinases (matriksmetalloproteinaz öncülü)
RNA	Ribonükleik asid
SK	Sfenoid kanat
SP	Serebellopontin

SPARC	Secreted protein asidic and rich in cysteine
t PA	Tissue plasminogen activator (doku plazminojen aktivatörü)
TGF-B	Trasnforming growth factor beta
TIMPs	Doku metalloproteinaz inhibitörleri (tissue inhibitors of Metalloproteinases)
TNF	Tumor necrosis factor
TS	Tuberkulum sella
u PA	Urokinase plasminogen activator (ürokinaz plazminojen aktivatörü)
WHO	World Health Organization
VEGF	Vasküler endotelyal growth faktör

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Meningiomlar; biyolojik davranış yönünden genelde benign karakterdeki tümörlerdir. Fakat bazı meningiom alt tipleri histopatolojik olarak benign olmalarına rağmen, agresif karakter gösterebilirler. Dolayısı ile meningiomların biyolojik davranış paterninin önceden bilinmesi her zaman mümkün değildir (206).

Meningiomlarda, tümörün yerleşim yeri, çevre dokulara invazyon (kemik doku, dural yapılar, beyin dokusu), yaş, cinsiyet, cerrahi rezeksiyon derecesi ile prognoz arasında yakın ilişki vardır (206).

Meningiomlar histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1979, 1993, 2000 yıllarında üç kez sınıflandırılmış, son olarak 2007 yıllarında güncellenmiştir. Son sınıflamaya göre meningiomlar, benign (grade I), atipik (grade II) ve anaplastik (grade III) olarak üç gruba ayrılmıştır. 2007 sınıflamasında atipi kriterleri olarak; mitotik indeks, selülarite artışı, küçük hücre formasyonu, nekroz, hücre çekirdeğinde belirginleşme, serebral invazyon kullanılmıştır (278).

Moleküler biyoloji ile ilgili tekniklerin ilerlemesi, elektron mikroskopisinin kullanılması, immün histokimyasal tekniklerin ilerlemesi sonucunda ekstrasellüler matriksin yapısı, ekstrasellüler matriks içerisindeki proteinler, proteinlerin yapıları ve fonksiyonları ortaya konulmuştur. Meningiomların davranış biyolojisi ile ilgili olarak ekstrasellüler matrikste bulunan, SPARC, Tenascin gibi proteinler ve MMP-11, MMP-2, MMP-9 gibi matriks metalloproteinazlar (MMP) ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (206).

MMP-3 ilk olarak keratinositlerden sentezlenen ekstrasellüler matriks yapısında bulunan enzim olarak tanımlanmış, invaziv meme kanseri, kemik ve kıkırdak doku hastalıklarında, aterosklerozda, artritlerde, T-lenfosit aracılı immün sistem reaksiyonlarında rol aldığı saptanmıştır. Tümör anjogenezinde ve hücre proliferasyonunda önemli fonksiyon gördüğü saptanmıştır (105).

Çalışmamızda; meningiomlarda matriks metalloproteinazlardan MMP-3 enzim ekspresyonunu inceledik. Bu enzimin meningiom alt tipi, grade, ki-67 proliferasyon indeksi ve tümör nüksü ile ilişkisini araştırdık. Böylece MMP-3'ün meningiomların

biyolojik davranışında ve meningiom olgularında prognostik faktör olarak rol alan neoplastik marker olabileceğini göstermeye çalıştık.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Meningiolar

3.1.1. Tarihçe

1933 yılında doğu Almanya’da yapılan arkeolojik kazı sonucunda, pleopatolog olan Czarnetzki ve ark. (59) yaklaşık 365.000 yaşında insan fosil spesmeni tespit ettiler. Daha sonra üç boyutlu bilgisayarlı tomografi ve endoskop yardımı ile yapılan incelemede kafa tasında hiperosteoze tespit edildi. En eski meningiom vakası olarak yayınlandı. Daha sonra 1990 yılında pleopatolog olan Anderson ve ark. (8) 30-35 yaşlarında milattan önce 1400 yıllarında yaşamış, sfenoid kanat meningiomlu insan fosili keşif edip yayınladılar.

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 (218). 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 literatürde görülen ilk meningiom vakasıdır. Araknoid granülasyon terimini ilk kez 1705 yılında Antonio Pacchioni (200) dile getirmiş ve bu yapıların serebral lenfatik sistemin bir parçası olduğunu ileri sürmüştür. Fransız cerrah Antoine Louis, 1776 yılında meningiom nedeniyle ölen bir vaka yayınlamıştır. Jhon Cleland (50), 1864 yılında meningeal tümörler ile pacchioni granülasyonları arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür. Daha sonra Robin (228), Pariste iki meningeal tümör vakası yayınlamış ve araknoid hücrelerden köken aldığını savunmuştur. Martin Schmidt (245) meningeal tümörlerin araknoid cap hücrelerden köken aldığını savunmuş, 1915 yılında Cushing ile beraber yaptığı çalışma sonucu bu görüşünü destekleyici makale yayınlamışlardır. 1847 yılında, Virchow meningioların granüler yapılar içerdiğini öne sürmüştür, 1864 yılında, Bouchard meningioları, epitelyoma olarak isimlendirmiştir, 1869 yılda ise Golgi meningioları endotelyoma olarak adlandırmıştır (63). Ayrıca, fungoid tümör, duramaterin fungusu, psammoma, dural sarkom, gibi terimler de kullanılmıştır (23, 29, 55, 184, 203, 282).

Harvey Cushing (156), 1910 yılında parasagittal meningiom olgusunu opere etmiştir. Cushing (55), ilk kez meningiom terimini 1922 yılında kullanmış, benign karakterde olduğunu ortaya atıp, meninkslerden köken aldığını ileri sürmüştür. O tarihten itibaren meningiomların araknoidal ‘ cap ‘ hücrelerinden köken aldığı kabul edilmiştir. Bu hücreler, dural venöz sinüsler ve bu sinüslere katılan venöz yapılarda, kranial sinir foramenlerinde, cribriform plate ve orta fossa medialinde yer alan araknoid villuslarda yer almaktadır. İntraventriküler, pineal bölge ve spinal meningiomları ise koroid pleksus, tele koroidea ve spinal sinir çıkış bölgelerinde bulunan araknoid villus hücrelerinden köken almaktadır (62).

Engert (174), 1900 yılında dural orijinli tümörleri 4 alt gruba ayırdı. Fibromatöz, selüler, anjiomatöz, sarkomatöz olarak sınıflandırdı. Cushing (55), 1920 yılında lokalizasyonuna göre dural kitleleri, frontal, parasantral, parietal, oksipital ve temporal olarak sınıflandırdı. 1931 yılında Bailey ve Bucy (14), meningiomları histopatolojik olarak sınıflandırdılar. WHO 2000 meningiom sınıflamasındaki Grade I meningiomlar, Bailey ve Bucy’nin sınıflamasından küçük farklar içermektedir.

1938 yılında Cushing ve Eisenhardt (55), meningiomların tüm intrakranial tümörlerin %13.4’nü oluşturduğunu gösteren bir çalışma yayınladılar. Ayrıca yine aynı yıl meningiomları köken aldığı lokalizasyona göre sınıflamışlardır Yapılan bu sınıflama günümüzde hala kullanılmaktadır.

20. yüzyılın ilk çeyreğinde, kranial radyografi, serebral anjiografi ve pnömoensefalografi gibi radyolojik tetkiklerin keşfi ile birlikte, meningiomlarda lokalizasyon, tümör büyüklüğü tespit edilmeye başlandı. 1970’lerin ortalarında bilgisayarlı tomografinin kullanıma başlanması ve kontrastlı görüntülerde küçük boyutlarda tümör dokuları tespit edildi. 1980’lerin başlarında Manyetik Rezonans Görüntüleme tekniğinin kullanıma başlanması ile birlikte farklı planlarda görüntüler elde edilmeye başlandı. Tanısal ve cerrahi planlama açısından önemli mesafe kaydedildi (278).

Histopatolojik olarak, meningiomlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO), tarafından 1979, 1993, 2000 ve son olarak 2007 yılında sınıflandırıldı (51, 206, 224, 225). 1966 yılında Yaşargil (286), tarafından lokalizasyonuna göre meningiomlar sınıflandırıldı. 1957 yılında Simpson (251), cerrahi rezeksiyon derecesi ile tümör nüksü arasındaki

ilişkiyi ortaya koyup, cerrahi rezeksiyon sınıflaması yaptı. 1994 yılında Kobayashi (140), bu evrelemeyi yenilemiştir.

3.1.2. Embriyoloji

Erişkin merkezi sinir sistemi 3 adet bariyer tarafından çepe çevre sarılmıştır. Bunlar duramater, araknoidmater ve piamaterdir. Fibröz yapıdaki bu bariyer yapısı, MSS'ni mekanik etkilerden korumakla beraber, sistemik kan dolaşımıyla serebral doku arasında kan beyin bariyerinin oluşumuna da katkı sağlarlar. Meningial gelişimle ilgili hala ortak bir görüş olmamasına karşı, son yıllarda yapılan birçok çalışma sonucunda meningial embriyogenez hakkında önemli kanıtlar ortaya konulmuştur (117).

Erken embriyolojik dönemde nöral tüp, daha sonra ilk ilkel meninkslere dönüşecek olan mezenşimal tabaka ile kaplıdır. Embriyonal gelişim ile beraber bu ilk meningial yapı iki tabakaya ayrılır. Ayrılma postovulatuvar 33. günde meydana gelir. Bu tabakalar duramater veya pakimeninks, leptomeninks veya piamater ve araknoidmater dir. Pakimeninks dış tabaka olup mezenşimal hücre kökenli iken, leptomeninks çift tabaka olup mezenşimal hücreler yanında nöral tüp hücrelerinin de oluşumuna katılır. İntrauterin olarak ilk somit postovulatuvar 18. günde tespit edilir. İlkel somitin gelişimine ve serebral gelişime paralel olarak meningial gelişim de devam eder. Postovulatuvar 24. günde oksipital somitten orijin alan medulla oblangata kaudalinde ilk kez piamater tespit edilmiştir (189).

İntrauterin 42. günde mezenşimal kökenli interhemisferik fissür ve falks serebri görülür. Prekordial mezenşim hücrelerinden ve notokordal sellüler hücrelerden köken alan tentoryum serebri yine bu dönemde görülür (188, 196). Subaraknoid mesafe ilk kez intrauterin postovulatuvar 36. günde mesensefalonun ventral bölgesinde görülür (280).

Araknoid villus ve araknoid granülasyon, pia mater, araknoidmater ve koroid pleksus yapısında bulunmaktadır. Araknoid villus ve araknoid granülasyonun, intrauterin olarak hangi dönemde gelişmeye başladığına dair tatmin edici veri bulunmamaktadır. Fakat doğumdan sonra erişkin döneme kadar araknoid granülasyon ve araknoid villusların sayıca ve fonksiyonel olarak gelişim gösterdiği saptanmıştır (196, 280).

3.1.3 Anatomi

Meninksler MSS'ni çevreleyen, duramater, araknoidmater ve piamaterden oluşan yapıdır. Duramater kalın, araknoidmater daha ince yapıdadır. Duramater, periostal dura, meningial dura ve dural bazal membrandan oluşmaktadır. Araknoidmater ise araknoid membran ve araknoid trabeküllerden meydana gelir (269).

Duramater ince ve kalın sıralanmış kollajen fibrillerin oluşturduğu meningial katmandır. Ayrıca, ince yassı ve kollajen fibriller ile ilişkili fibrositler de içermektedir. Bu fibrositler, kollajen lifleri ağ gibi örmekte ve sağlam bir yapı oluşturmaktadır. Duramaterin iç tabakası araknoidmater için destek görevi görmekle birlikte, dış tabakası kalvaryumun iç tabakası ile yakın ilişki içindedir. Dural bazal membran yassı küçük hücreler ve yapısında elastik liflerin, kollajen liflerinin bulunduğu bir ekstrasellüler matriksten meydana gelmiştir. Dural bazal membran hücreleri, komşu araknoidmaterin bazal membran hücreleri ile ilişki içindedir (177, 189).

Araknoidmater ince zar şeklinde, duramaterin iç tabası ile yakın ilişki içindeki meningial tabakadır. Araknoidmater subaraknoid mesafeye trabeküler çıkıntılar yapmaktadır. Bu trabeküler çıkıntıları araknoidmaterin bazal membranı desteklemektedir. Ayrıca bu trabeküller subaraknoid mesafeyi kompartmanlara ayırmaktadır. Bazal membranda büyük, poliklonal, şeffaf stoplazmalı, oval çekirdekli hücrelerden meydana gelmiştir. Bu trabeküler çıkıntılar ve bazal membran hücreleri salkım şeklinde, düzenli, sıkı bir yapıya sahiptir. Subaraknoid mesafe ile yakın ilişkili bu yapılara, araknoid villus veya araknoid granülasyon denilmektedir. Bu yapılar subaraknoid mesafeden dural venöz yapılara ve sinüslere BOS transportundan sorumludur. Araknoid granülasyon direk olarak duramateri invaze edebilen, dural sinüsler ile ilişkili olabilen araknoid villusların daha büyük biçimine denir. Paccioni granülasyonu olarak isimlendirilebilir. Araknoid villuslar histolojik olarak 4 katmandan oluşmaktadır. Fibröz kapsül, araknoid hücre tabakası, cap hücre tabakası ve santral kanaldan 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, oval çekirdekli, periferik kromatinli, translusent stoplazmalı

hücre kümeleridir. Bu hücreler yoğun mitokondri ve endoplazmik retikulum içerirler. Parmaksı çıkıntılar yaparak subaraknoid mesafeden BOS transportunda rol alırlar. Yapılan çalışmalar ışığında meningiomların araknoid villuslardaki araknoidal cap hücrelerinden orijin aldığı saptanmıştır (42, 106).

3.1.4. Epidemiyoloji

Meningiomlar, merkezi sinir sisteminin en sık görülen, non-glial primer beyin tümörleridir. Ayrıca kalvaryal kavite içerisinde ekstraaksiyel yerleşimli en sık beyin tümörleridir (55). A.B.D’de, meningiomlar tüm primer beyin tümörlerinin % 24-30’nı oluşturmaktadır (48). İtalya’da ise görülme insidansı, 100.000 de 13’tür (52).

Tüm yaş grupları göz önüne alındığında meningiomların görülme sıklığı 100.000 de 4.32’dir (39). Meningiomların cinsiyet dağılımı göz önüne alındığında erkek:kadın oranı 1:2’dir (39). Özellikle yaşla beraber görülme sıklığı artan meningiomlar, 7. ve 8. dekatlarda pik yapmaktadır (39). Rohimger ve ark. (230) meningiomların, erkeklerde yedinci dekatta 6/100.000, kadınlarda ise 70-79 yaş grubunda 9.5/100.000 oranında görülme insidansı ile pik yaptığı tespit etmişlerdir. Fakat yapılan bir çalışmada, 70 yaş üstünde meningiom görülme insidansının, 70 yaş altındakilere göre 3.5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (146). Dolayısıyla yaşla beraber insidansın arttığını görmekteyiz.

Cushing ve ark. (55), 1938 yılında yaptığı çalışmada ise meningiom görülme sıklığı 2.6/100.000 olarak bildirilmiş, erkek/kadın oranı 1/1.4 ile 1/2.8 arasında değerler bildirmişlerdir. Meningiomlar, çocukluk yaş grubunda çok nadir olarak görülüp, tüm meningiomların %2’si çocukluk yaş grubunda görülürler (23). Çocukluk çağında meningiomların görülme sıklığı 0.3/100.000 iken, ileri yaşta bu oran 8.4 / 100.000’e kadar çıkmaktadır (124). İntrakranial meningiomların % 85-90 ‘ını supratentoryal olup bunların %30-40’ı orta ve anterior fossa bazalinde yer alırken, intaventriküler ve posterior fossa meningiom insidansı çocuklarda daha fazla görülür (55, 230). Erişkinler ile kıyaslandığında çocuklarda, erkek cinsiyette görülme oranı %71 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca lokalizasyon olarak erişkinlerden farklılık gösterir. Çocukluk çağı meningiomları %70 supratentoryal, %15 infratentoryal, %10 intraventriküler, %5 orbital bölgede görülür. Çocukluk çağı meningiomları daha agresif olup kistik komponent oranı daha fazladır. Nörofibromatöz tip 1 ile beraber görülme oranı %16 ile %24 arasında değişme gösterip, beraber görülme sıklığı fazladır (23, 63, 244, 282).

Meningiomların bazı ırklarda görülme insidansı artmaktadır (23, 63, 244). Özellikle Afrika kökenli Amerikalılar'da görülme sıklığı daha fazladır (23, 63, 244). Los Angeles'ta yapılan bir çalışmada Afrika kökenli Amerikalılar'da görülme sıklığı 3.1/100.000 iken beyaz Amerikalılar'da bu oran 2.3/100.000 olarak saptanmıştır (23, 55, 63).

Özellikle premenapozal kadınlarda ve postmenapozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda, postmenapozal ve hormon replasman tedavisi almayan kadınlara nazaran görülme sıklığı daha fazladır (244, 282). Meningiomlarda büyüme hamilelik boyunca artarken, postpartum büyümede gerileme görülmüştür (229). Oral kontraseptiflerle meningiom gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır (49).

Domenicucci (69), multiple meningiomların, tüm meningiomlar içerisindeki oranını % 0.58 ile %4.5 arasında olduğunu tespit etmiştir, Sheehy ve Crockard'ın (247), yaptığı çalışmada ise bu oranının %1.1 ile %8 arasında olduğu saptanmıştır. Multiple meningiomlar ayrı histolojik yapıda olabileceği gibi, aynı histolojik yapıda olup multifokal veya multisentrik olabilir (69). Multiple meningiomlar NF-2, progesteron analogları ile ilişkili olduğuna ilişkin yayınlar mevcuttur (97, 99). Multiple meningiomların %80-90'ı benigndir (97).

Tüm meningiomlarda metastaz oranı %0.1 olmakla beraber, benign meningiomlarda metastazın çok nadir görüldüğü ve genellikle büyük boyuttaki benign meningiomların metastaz yaptığı saptanmıştır (130). Atipik meningiomların %5'i, anaplastik ve malign meningiomların %30'u metastaz yapmaktadır ve metastazların %36'sı akciğere, %19'u karaciğere, %12'i lenf nodlarına, %8'i kemik iliğine ve %8'i böbreklere olmaktadır (76).

3.1.5. Etyoloji

Meningiomların etyolojisi hakkında ionize radyasyon dışında kesin kanıtlar olmamakla birlikte, özellikle viral nedenler, yaşam tarzı, genetik faktörler meningiom oluşumu ile ilişkilendirilmişlerdir (48). Endojen ve ekzojen hormon kullanımı, cep telefonu kullanımı, genetik varyasyonlar, diabetes, hipertansiyon, epilepsi, elektromanyetik dalgalara maruz kalma, sigara, kafa travması ve alerjenler ile meningiomlar arasındaki ilişki amaçlı, çalışmalar yapılmıştır. Fakat hiçbir çalışma sonucunda kesin ilişki saptanamamıştır (22, 28, 49, 58, 64, 104).

Özellikle ionize radyasyon ile meningiomlar arasında güçlü ilişki olduğuna dair birçok çalışma mevcuttur. İsrail’de Tinea Capitis pandemileri sonrasında uygulanan kranial radyoterapi, atom bombası atılması sonrasında yapılan takiplerde ve tedavi amaçlı radyoterapi alan kişilerde yapılan çalışmalarda, ayrıca mesleki olarak ionize radyasyona maruz kalan kişilerde meningiom insidansının anlamlı oranda arttığına dair çalışmalar mevcuttur (4, 111, 213).

1948 ile 1960 yılları arasında İsrail’de yaklaşık 20.000 kişi Tinea Capitis nedeni ile düşük doz radyoterapi almıştır. Ve bu popülasyonun çoğu çocuk idi. Munk ve ark. (175) 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. (241), ionize radyasyonun, DNA onarımı ve hücre siklusu üzerine yaptığı etki sonucu meningiom oluşumuna neden olduğunu ortaya atmışlardır. Hücre siklusunu kontrol eden Ki-Ras ve DNA onarım geni olan ERCC2’nin ionize radyasyonun etkisi ile yapısal değişikliğe uğradığı, bu yapısal değişiklikler sonucunda da meningiom oluşum riskini arttırdığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmada, cyclin D1 ve p16 protoonkojenlerinin ionize radyasyonun etkisi sonucunda meningiom oluşumuna katkı sağladığını saptamışlardır.

Kafa travmaları ile meningiom gelişimi arasındaki ilişkiye yönelik 1922 yılında Cushing’in (57) yayınladığı çalışma ve daha sonra Gowers’ ın (96) yaptığı çalışmada kafa travması ile meningiom oluşumu arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Fakat Annagers ve ark. (10), yayınladığı 3587 vakalık yayında kafa travmasının meningiom oluşumunda katkısının olmadığı saptanmıştır.

Meningioma oluşumunda hormonal etkiler üzerine, yapılan bir çalışmada postmenapozal hormon replasman tedavisi alan bayanlarda meningioma riskinin arttığı saptanmıştır (48). Lee ve ark. (152) gebeliğin meningioma gelişimi azalttığını ve postmenapozal bayanlarda meningioma gelişme riskinin daha az olduğunu ortaya koymuşlardır. Meningioma’larda hormon reseptörleri üzerine yapılan çalışmada benign meningioma’ların %60-90 oranında progesteron reseptörü sentezlediği tespit edilmiştir (142).

Polyoma virüslerin tümü, papovavirüslerin bazı subgrupları ve adenovirüsler ile yapılan hayvan deneylerinde tümöral predispozan faktörler olarak saptanmıştır (226). İnsan meningiomlarında immuhistokimyasal yöntemlerle papovavirüs antijenleri bulunmuş, ayrıca polyoma ve adenovirüs antijenleri saptansa da, virüsler ile meningiomlar arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konulamamıştır (62).

Meningiomlar sitogenetik değişikliklerin tespit edildiği ilk solid tümördür (290). Meningiomların büyük çoğunluğu sporadiktir (62). Nadir olarak bilinen birkaç herediter genetik sendromun meningiom oluşumu predispoze ettiği saptanmıştır. Özellikle otozomal dominant geçişli olan nörofibromatozis tip 2'nin meningiomlar 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 (18, 224). NF2 geni 22q12 lokalizasyonunda bulunmaktadır (239). Ayrıca sporadik meningiomlarda %40-60 oranında NF2 mutasyonu saptanmaktadır (62). 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 (135). 22q kromozomundaki heterozigozite kaybı, proteolitik enzim olan calpain sentezinin artışına neden olur. Calpain, merlin proteinin-1 yıkımından sorumlu enzim olup, meydana gelen heterozigozite kaybının meningiom oluşumunda farklı bir mekanizma meydana getirdiği gösterilmiştir (135, 273). 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 (206, 279).

3.1.6. Patoloji

Meningiomların çoğu, yüzeysel yerleşimlidir. Fakat nadir olarak, ventriküler sistem, kalvaryal yumuşak doku ve boyun bölgesinde de görülebilmektedir (41, 54). Gross olarak yuvarlak şekilli veya globular yapıda görülebilirler. Genellikle dural invazyon yapıp, komşu beyin dokusuna bası yaparlar. Tümörün yüzeyi, genellikle düzgün sınırlı, bazen lobule yapıda olup, yüzeyi ince bir kapsülle çevrilidir. Bu ince kapsül sayesinde komşu beyin parankiminden kolayca ayrılabilirler. Nadir olarak multifokal görülebilirler ve multifokal meningiomların nörofibromatozis ile birlikte görülme olasılığı daha fazladır (51).

Dural yüzey boyunca yassı şekilde büyüyen tümörlere en-plak tümörler denilip, komşu kemik dokusunda hiperostoz meydana getirebilirler (159). Tümörler, kirli beyaz, kahverengi görünüşlüdür. Fakat angiomatöz meningiomda vasküler yapılara bağlı koyu kırmızı renkli veya histolojik alt tiplerde makrofajlardaki lipid miktarına bağlı olarak sarı renkli de olabilirler (51).

Meningiolar morfolojik olarak iki farklı konfügrasyon gösterebilirler (41);

1- Globüler tip: primer olarak duranın küçük bir kısmından köken almış, düzgün yüzeyli, gelişmiş kapsül formasyonu gösteren tümörlerdir.

a) Sesil meningiolar; duraya daha geniş tutunanlar

b) Pediküllü meningiolar; duraya ince bir yerden sap şeklinde tutunanlar. Genelde parasagittal bölge meningiolarında görülür.

c) Dura materden bağımsız olanlar; intraventriküler ve serebral fissürlerde görülebilir.

2- En plaque (yassı) tip: dural iç yüzey boyunca yayılım gösteren, frajil, serebral kortekse bası yapan, düzensiz, ince kapsül yapıları meningiomlardır.

3.1.7. Histopatolojik Sınıflandırma

Meningiolar histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1979, 1993, 2000 yıllarında üç kez sınıflandırılmış, son olarak 2007 yıllarında güncellenmiştir. Tablo 1’de sınıflandırmalar görülmektedir (51, 206, 224, 225).

Tablo 1: WHO tarafından yapılmış meningiom sınıflamaları

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

Daha önceki sınıflamalar patterne göre yapılırken son yapılan sınıflamalarda sitolojik ve pattern analizi beraber yapılarak sınıflama yapılmıştır. Son olarak 2007

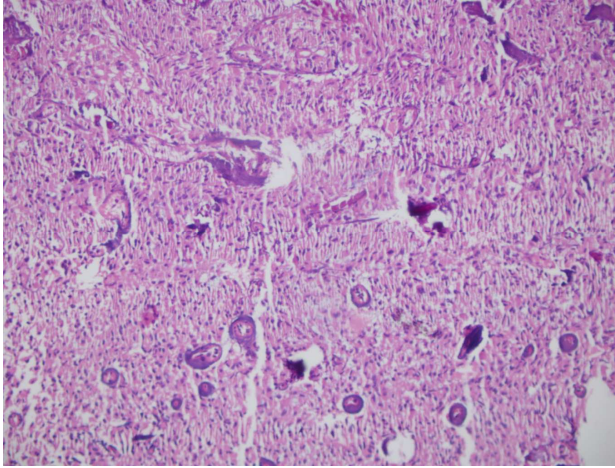
yılında yapılan sınıflamada, benign meningiomlar, meningotelyal, fibröz (fibroblastik), transizyonel (mikst), anjiomatöz, psammomatöz, sekretuar, mikrokistik, lenfoplasmositik ve metaplastik varyant olarak dokuz subgruba ayrılmıştır. Atipik (grade II) meningiomlar, kordoid, berrak hücreli ve atipik olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. Grade III meningiomlar ise papiller, rabdoid ve anaplastik/malign olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca dört adet varyant menigiom sınıflamasında yer almamıştır. Tablo 2’te WHO 2007 sınıflaması görülmektedir. 2007 sınıflamasında, atipik menigiom 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 menigiom kriterleri ise, 10 büyük büyütme alanında 20 veya daha fazla mitotik hücre görülmesi gerekir (51).

Tablo 2: WHO 2007 Meningiom Sınıflaması

BENİGN (GRADE I)
Meningotelyal
Fibröz (fibroblastik)
Transizyonel (mikst)
Psammomatöz
Anjiomatöz
Mikrokistik
Sekretuar
Lenfoplazmositik
Metaplastik
ATİPİK (GRADE II)
Kordoid
Berrak hücreli
Atipik
ANAPLASTİK (GRADE III)
Papiller
Rabdoid
Anaplastik
DİĞER VARYANTLAR (GRADE’İ BELİRSİZ)
Büyük hücreli
Sklerozan
Onkositik
İntrastoplazmik eizinoofil içeren varyant

3.1.7.a. Meningotelyal Meningioma (Grade I):

Sinsityal veya meningotelyamatöz meningiom olarakta adlandırılırlar. En sık görülen meningiom tipidir. İç içe geçmiş lobule hücre toplulukları şeklinde gross görünüşleri mevcuttur. Bu lobuler yapılar ince kollajen septalarla birbirinden kolayca ayrılabilir. Tümöral hücreler poligonal, sitoplazmik sınırları net seçilemeyen hücrelerdir. Sitoplazmik bölgeler eozinofilik homojen olarak eozinofilik granüller içerirler. Hücre çekirdekleri, oval santral yerleşimli olup, nüleoller net seçilemez. Tümöral hücreler köken aldığı araknoid cap hücrelerine morfolojik olarak çok benzerlik gösterirler. Mikroskopik olarak, tümöral spesmende reaktif meningotelyal hiperplazi görülür. Tanısal olarak, sitoplazmik eozinofilik invajinasyonla oluşan nükleer psödoinklüzyonlar görülür. Ayrıca hücre nukleusunda artan glukojen depozitleri, psödoinklüzyon cisimleri olarak görülür. Nadir olarak pleomorfizm görülse de, yüksek gradeli tümörlerde görülen, mitoz artışı, nekroz, nükleer atipi bu tümörlerde görülmez. Tipik olarak tümör hücreleri santral vasküler yapı etrafında halkasal diziliş gösterirler. Transizyonel, fibröz ve psammomatöz meningiomlara göre psammoma cisimleri daha nadir görülür. Tümöral doku içerisinde morfolojik olarak değişikliğe uğramış hücreler görülebilir. Bu tümörler sıklıkla, sagittal sinüs ve konveksitede görülürler (207).

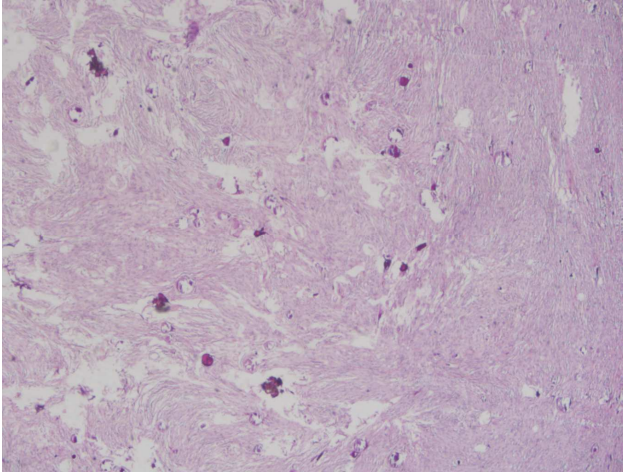


Şekil 1: Meningotelyal meningiomlu olguda, hematoksilen-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.b. Fibröz (fibroblastik) Meningiom (Grade I):

Birbiri içerisine geçmiş, iğsi hücrelerin oluşturduğu demet yapılarından dolayı bu ismi almıştır. Tümöral hücreler, kollajenden ve retikülinden zengin matriks içerisinde bulunmaktadır. Hücre çekirdekleri ince uzun, çubuksu şekildedir. Nükleer palisatlar görülür. Bunlara Verocay cisimleri adı verilir. Halkasal dizilim formasyonu

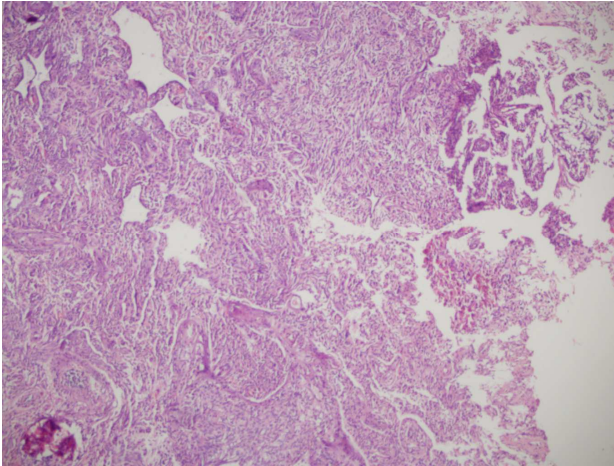
meningotelyal tipten daha az görülür. Nadir de olsa psammoma cisimleri görülebilir. İntraventriküler meningiomlar sıklıkla fibröz tip meningiomlardır (72).



Şekil 2: Fibröz meningiomlu olguda, hematoksilin-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.c. Transizyonel (mikst) Meningiom (Grade I):

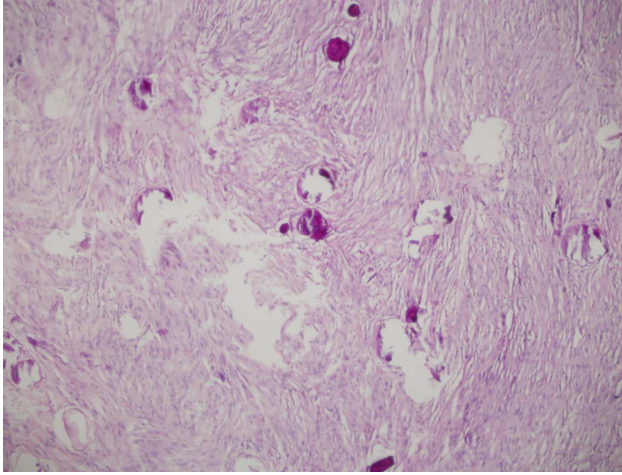
Sinsityal ve fibröz patern içerirler. Tümöral bölgede sinsityal hücreler ile, ince işsi fibröz tip meningiom hücreleri iç içe görülür. Hücrelerin halkasal dizilimi ve psammoma cisimleri görülebilir. Tümöral dokudaki sinsityal ve fibröz tip hücreler oranları arasındaki yüzde hakkında kesin bir bilgi yoktur (159).



Şekil 3: Transizyonel meningiomlu olguda, hematoksilin-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.d. Psammomatöz Meningiom (Grade I):

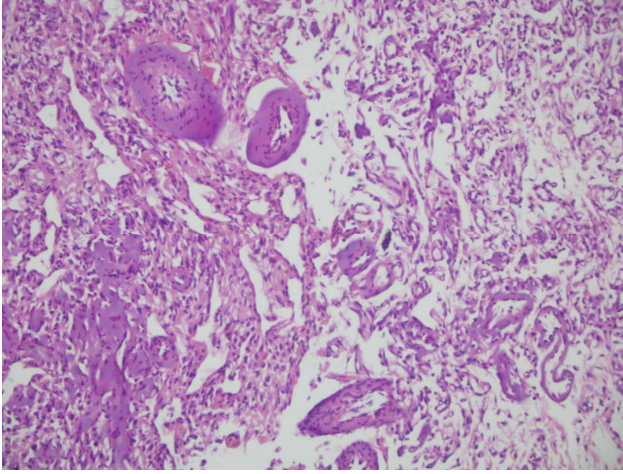
Bazı yazarlar tarafından meningotelyal meningioma varyantı olarak kabul edilse de, diğer tiplerden kesin olarak ayrılan histolojik yapısı mevcuttur. Sık olarak spinal kord da görülse de, tüm MSS’de görülebilir. Bol miktarda psammoma cisimleri içermektedirler. Psammoma cisimleri yoğun miktarda kalsiyum içerir. Dolayısı ile psammomatöz tip meningiomlarda kalsifikasyon sıktır. Ayrıca yoğun miktarda kollajen lifleri ve az miktarda demir ihtiva ederler. Psammoma cisimlerinin orijini hakkında, tromboze olmuş tümöral vasküler yapıların epitelyal hücrelerinden köken aldığına dair görüş mevcuttur. Ayrıca perivasküler kollajen liflerinde dejenerasyon sonucu oluştuğu ileri sürülmüş, araknoid kap hücrelerinin kalsifikasyonu sonrası oluştuğu, nekrotik tümöral hücrelerin kalsifikasyonu ve halkasal dizilim gösteren tümöral hücrelerin kollajenasyonu sonrası oluştuğunu savunanlarda mevcuttur (32).



Şekil 4: Psammomatöz meningiomlu olguda, hematoxilen-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.e. Anjiyomatöz Meningiom (Grade I):

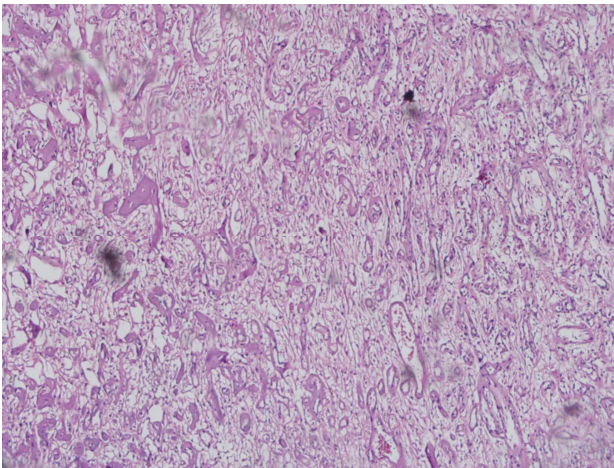
Meningioma ların birçoğu tipik olarak yoğun vasküler ağı sahiptir. Özellikle anjiyomatöz meningioma lar, tümöral dokuda yaygın olarak vasküler yapıların hakim olduğu meningiom tipidir. Vasküler yapıların boyutları, çeşitlilik göstermekle beraber, orta ve küçük boyutlu lümenli vasküler yapıların yoğun olarak görüldüğü saptanmıştır. Vasküler yapıların duvarları kalınlaşmış ve skleroze görünümündedir. Dejeneratif nükleer atipi görülse de, histolojik ve klinik olarak bu tümörler benign dir. Spontan hemoraji riski, meningotelyal patern ile yakın ilişkilidir. Yoğun vasküler yapıda olanlar, hemanjioperistom ve hemanjioblastoma benzerler (107, 109).



Şekil 5: Anjiyomatöz meningiomlu olguda, hematoksilin-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.f. Mikrokistik Meningiom (Grade I):

Nadir görülen meningiom tipidir. Mikroskopik olarak, uzun, yıldızlı şekilli hücrelerden meydana gelirler. Müsinöz stroma içerisinde mikro ve makrokistik yapılar içerirler. Hücre sitoplazmaları açık renkli vakuoller içerirler. Kistik yapıların içerisi genellikle boştur. Vakuollü hücre stoplazmaları PAS + boyama gösterir. Dikkat çeken bir başka görüntü ise vasküler yapıların duvar yapılarının skleroze olması ve nükleer pleomorfizm görülmesidir. Anjiyomatöz varyanta benzemekle beraber serebral ödem daha belirgindir (137, 202).

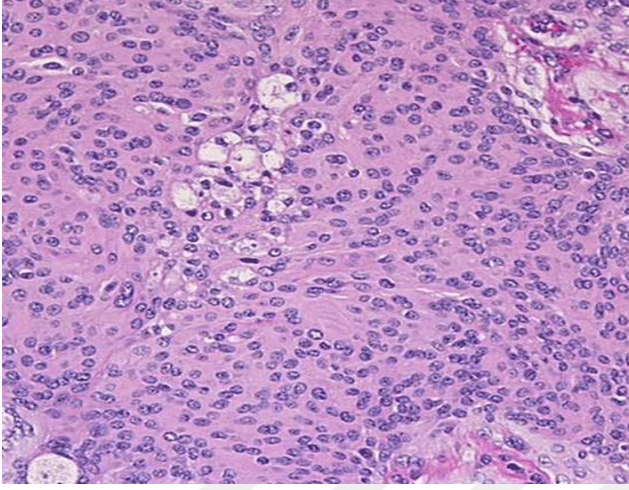


Şekil 6: Mikrokistik meningiomlu olguda, hematoksilin-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.g. Sekretuar Meningiom (Grade I):

Meningial ve transizyonel meningiomların epitelyal farklılaşması ile ortaya çıkarlar. Yağın olarak eozinofilik hyalin granülleri içeren zeminde, PAS + boyanma

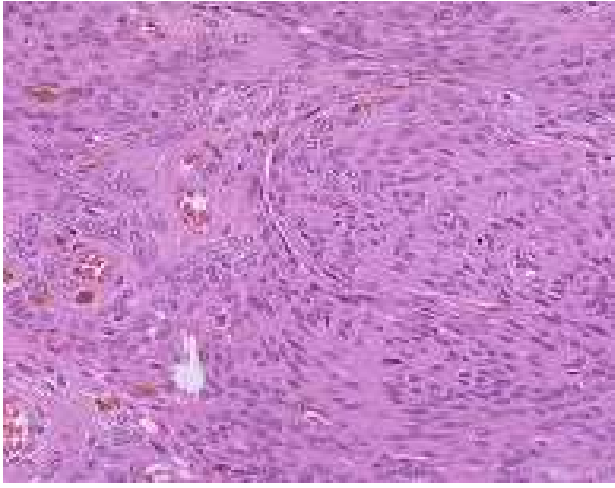
paterni gösteren tümörlerdir. Eozinofilik inklüzyon cisimleri, immünglobulin, alfa 1 antitripsin, karsinoembriyjenik antijen (CEA) ile immünreaksiyon gösterirler. Inklüzyon cisimcikleri genelde interselüller olup, kalsifikasyon göstermezler. Inklüzyon cisimleri tümöral hücrelerin sitoplazmalarında yerleşip, hücrenin sekretuar fonksiyonunu aktive ederler. Sekretuar meningiomların rezeksiyonundan sonra serum CEA düzeyi yüksek tespit edilmiştir. CEA düzeyi ile rekürrens arasında ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca bu tip meningiomlarda yoğun peritümöral ödem görülür (32, 35, 145, 158, 266).



Şekil 7: Sekretuar meningiomlu olguda, hematoxilen-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.h. Lenfoplazmositik Meningiom (Grade I):

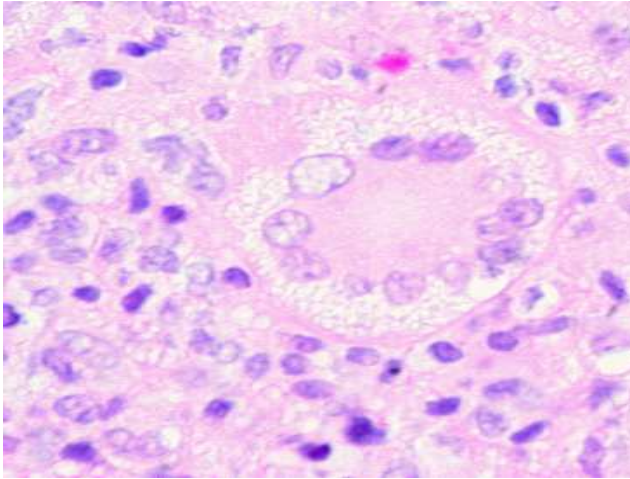
Nadir görülen tiptir. Yaygın olarak lenfoplazmosit infiltrasyonu görülür. Tümöral zemin meningotelyal meningiomla benzerlik gösterir. Nadir olarak amyloid materyalleri görülebilir. Serum immünglobulin düzeyinin arttığına dair yayınlar mevcuttur (33, 91). Yoğun miktarda plasma hücresi içeren tümör dokusunda, belirgin olarak kronik inflamatuvar hücrelerler görülür. Russell cisimleri görülebilir. Sinüs histiositozu ve masif lenfadenopatiler görülebilirler. Hiperglobulinemi ve demir eksikliği anemisi gibi sistemik hematolojik anomaliler görülebilir (32, 33, 91, 260).



Şekil 8: Lenfoplazmositten zengin meningioma olguda, hematoxilen-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.1. Metaplastik Meningioma (Grade I):

Fokal mezenşimal diferansiasyon gösteren, histopatolojik olarak meningotelyal, fibröz ve transizyonel tip meningoimlar ile benzerlik gösteren meningoimlardır. Miksoid tip, ksantomatoz tip, osseoz tip, lipomatoz tip, granüler tip, kartilogenez tip, melanotik tipleri mevcuttur. Bu subgrupların bazıları, rekürrens ve agresif davranış biçimi ile ilişkili olabilir (41, 85).

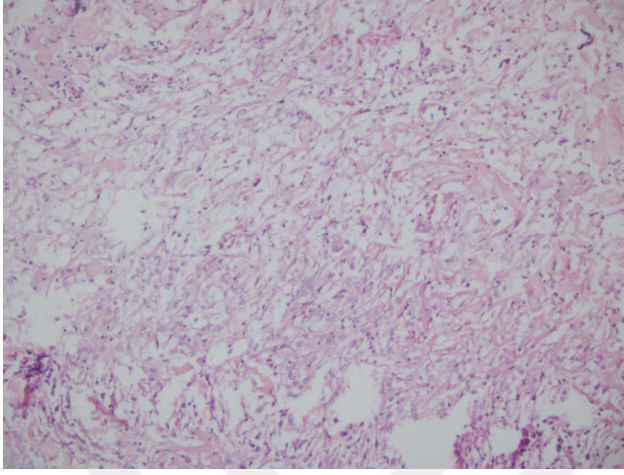


Şekil 9: Metaplastik meningioma olguda, hematoxilen-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.1. Berrak Hücreli Meningioma (Grade II):

İlk kez 1995 yılında tanımlanan meningioma subtipidir. Lokal rekürrens oranında fazlalık dikkat çekmektedir. Sitoplazmik glukojen depozitlerine bağlı olarak, hücreler

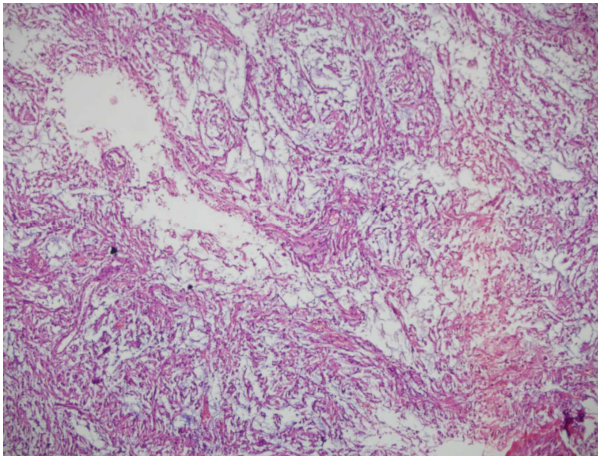
berrak görünümündedir. Peryodik asid schiff (PAS) + boyanma paterni gösteren hücreler içerirler. Berrak hücreli meningiomlar, serebellopontin köşe ve kauda equina bölgesinde, genç erişkinlerde ve çocukluk yaş grubunda sık görülmektedir. Sık rekürrens ve BOS ile yayılım görülmektedir (198, 292).



Şekil 10: Berrak hücreli meningiomlu olguda, hematoksilin-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.j. Kordoid Meningiom (Grade II):

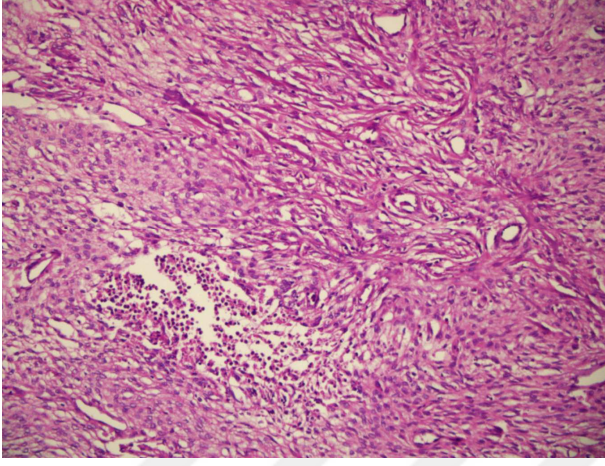
Kordoid meningiomlar, ilk kez 1980'lerin sonunda agresif davranış paternine sahip, meningiom alt tipi olarak tanımlanmıştır. Mikroskopik olarak tümör hücreleri, mukoid zeminde trabeküler veya kordon şeklinde dizilim gösterirler. Tümör hücreleri genellikle eozinofilik nadiren de vakuollü sitoplazmalara sahiptir. Histopatolojik bulguları nedeniyle kordoma ile benzerlik gösterir. Supratentoryal olarak yerleşimleri sıktır (53). Subtotal rezeksiyon sonrasında rekürrens potansiyeli oldukça fazladır. Özellikle lenfoplazmositik komponent içeren kordoid meningiomların Castleman sendromu ile birlikte görülebileceği saptanmıştır (53, 132).



Şekil 11: Kordoid meningiomlu olguda, hematoksilin-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.k. Atipik Meningiom (Grade II):

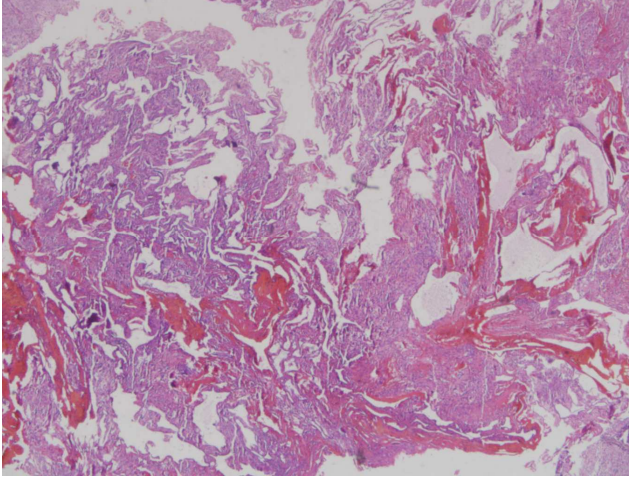
Atipik meningiomlar, oldukça agresif davranış paternine sahip, yüksek oranda nüks potansiyeli olan düşük oranda metastaz yapabilen meningiom grubudur. Mikroskopik olarak, artmış selüllerite, nükleer atipi, nükleus/sitoplazma oranında artış, spontan veya adacık halinde nekroz alanları görülür. Mitotik aktivite artmıştır. 10 büyük büyütme alanında 4 veya daha fazla mitoz görülür. Hücre çekirdekleri belirginleşir. Özellikle spontan veya adacıklar halinde olan nekroz alanları atipik meningiomlar için daha spesifiktir (14, 32, 159, 209).



Şekil 12: Atipik meningiomlu olguda, hematoksisilen-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.l. Papiller Meningiom (Grade III):

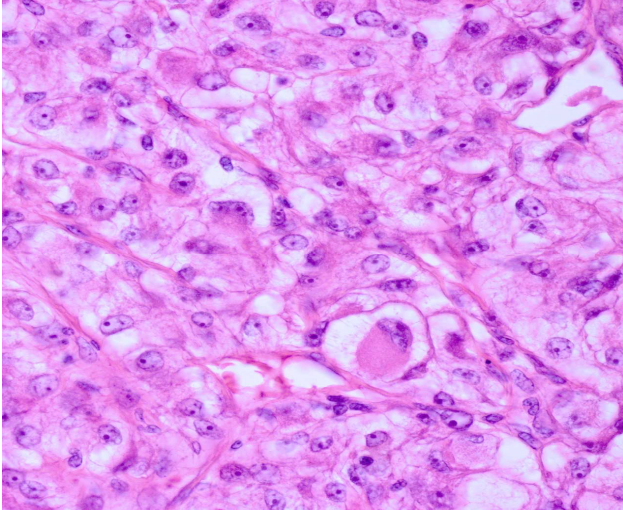
1938 yılında Cushing ve Eisenhart (55) tarafından tanımlanan papiller meningiomlar nadir görülen meningiom alt tipidir. Perivasküler pseudopapiller yapılar nedeniyle bu ismi almışlardır. Kistik dejenerasyon alanları görülebilir. Hiperselülerite belirgin olarak görülür. Histopatolojik olarak agresiv meningiomların gösterdiği tüm özellikleri içerirler. Lokal rekürrens, metastaz ve beyin invazyonu eğilimleri oldukça fazladır. Genellikle akciğere metastaz yaparlar. Çocukluk çağında görülme sıklığı fazladır (144).



Şekil 13: Papiller meningioma olguda, hematoksilen-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.m. Rabdoid Meningioma (Grade III):

Tümöral hücrelerde, nükleus ekzantrik yerleşimli ve belirgin nükleolusu mevcuttur. Sitoplazmik intermediyer filamentler oluşturan eozinofilik granüller mevcuttur. Histolojik olarak diğer organlarda görülen rabdoid tümör hücreleri ile benzerlik gösterirler. Rekürrens ve metastaz papiller meningiomdakine benzer olarak yüksektir (133, 210).

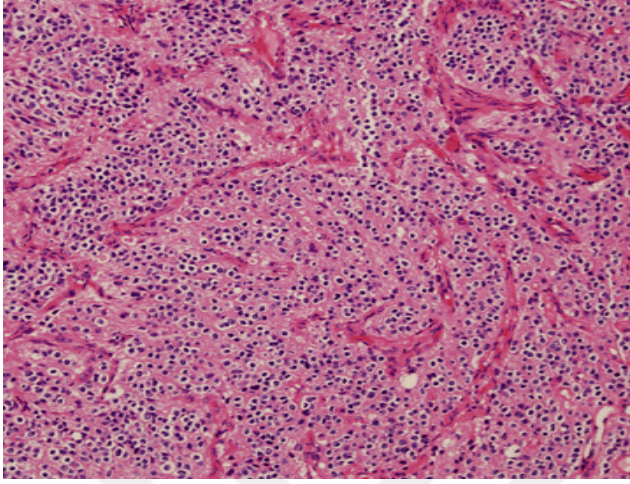


Şekil 14: Rabdoid meningioma olguda, hematoksilen-eozin (x400 büyütme)

3.1.7.n. Anaplastik (malign) Meningioma (Grade III):

Yüksek mitotik indeks, selüller atipi ve nekroz alanları içeren, ortalama yaşam süresi 2 yıl olan tümörlerdir. 10 büyük büyütme alanında, 20 veya daha fazla mitoz görülür. Düşük gradeli meningiomlardan farklı olarak, görülme sıklığının kadınlarda

daha fazla olduğuna dair açık kanıtlar yoktur. Beyin invazyonu malign meningiomlarda majör özelliktir. Serebral invazyon nedeniyle tümöral dokunun sınırları net değildir. Metastaz oranı oldukça fazla olup özellikle akciğer, karaciğer, lenf nodları ve kemik metastazları görülür (32, 41, 159, 208).



Şekil 15: Anaplastik meningiomlu olguda, hematoksilin-eozin (x400 büyütme)

3.1.8. Klinik Tanı:

Meningiomlar genellikle insidental olarak tespit edilen yavaş büyüme paternine sahip ve asemptomatik seyreden tümörlerdir. Meningiomlar 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 4). Genel olarak görülen belirti ve bulgular, kafa içi basınç artışına bağlı olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, papil stazı, şuur bulanıklığıdır (182, 195).

1966 yılında Yaşargil (286), tarafından yapılan meningiomların lokalizasyonuna göre sınıflaması günümüzde hala kullanılmaktadır. Tablo 3'te Yaşargil lokalizasyon sınıflaması görülmektedir.

Konveksite meningiomları, tüm supratentoryal meningiomların %13-19 nu oluşturmaktadır (93). Kafa kubbesi durasından köken alan, kafa kaidesi durası ile ilişkisiz, dural venöz sinüsleri istila etmeyen meningiomlardır (6). 22. kromozom anomalileri ve NF-2 ile birlikteliği sıktır (235). Prekoronal, koronal, postkoronal, parasantral, paryetal, temporal, oksipital lokalizasyonlu alt tiplere ayrılmıştır (116).

Konveksite meningiomlu olgular genellikle, kafa içi basınç artışı semptomları, baş ağrısı, pareziler ve epileptik nöbetler gibi klinik bulgular vermektedir. Presantral lokalizasyonlu konveksite meningiomlarında kontrlateral 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 (153).

Tablo 3. İntrakranial meningiomların sınıflandırılması (Yaşargil 1966)

1- BASAL MENİNGİOMLAR			
A- Orta hat Olfaktor Tuberkulum sella Dorsum sella Sfenotemporal Klival Foramen magnum	B- Paramedian Orbital tavan İç sfenoid kanat İntrakavernöz Kavum mekkel Serebellopontin köşe	C- Lateral Dış sfenoid kanat Sfeno-orbital Sfenofrontal Sfenosilvian Sfenoosseoz	
2- FİSSURAL MENİNGİOMLAR			
A- Falsiyan	B- Tentoryal	C- Falkotentoryal	D- Silvian
3- DORSAL MENİNGİOMLAR			
Supratentoryal		İnfratentoryal	
A- Parasaggital Frontal Santral Parietal Oksipital	B- Paramedian Frontal Santral Parietal Oksipital Temporal	C- Serebellar Median Paramedian Lateral	
4- İNTRAVENTRİKÜLER MENİNGİOMLAR			
3. ventrikül Lateral ventrikül 4. ventrikül			
5- ORBİTAL MENİNGİOMLAR			
Foraminal Kanalikuler İntraorbital			
6-KALVARİAL MENİNGİOMLAR			

Tablo 4. Lokalizasyonuna göre meningiomların klinik bulguları

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

Parasagittal meningiomlar, sagittal sinüsü, çevre konveksite durasını ve falksı değişik derecelerde infiltrate eden tümörlerdir. Tüm supratentoryal meningiomların %16.8-25.6'sını oluşturmaktadır (281). Cushing (55) sagittal sinüsle ilişkisine göre bu tümörleri; anterior (krista galliden koronal suture kadar olan bölge), medial (koronal sutureden lambdoid suture kadar olan bölge), posterior (lambdoid sutureden torcular

herofiliye kadar olan bölge) olarak üçe ayırmıştır . Sindou (253) parasagittal meningiomları, sagittal sinüs ile olan ilişkisine, sinüs invazyon derecesine göre altı alt gruba ayırmıştır. Tip 1’de, tümör dokusu sinüs duvarını invaze etmiştir. Tip 2’de, tümöral parça lateral resesten sinüs içerisine invaze olmuş, tip 3’te aynı taraf sinüs duvarı tamamen tümör dokusu tarafından istila edilip sinüs içerisine penetre olmuştur. Tip 4’te, lateral duvar ve lateral reses tamamen istila edilip sinüste parsiyel tıkanıklık meydana gelmiş, tip 5’te sinüs tamamen tıkalı olup ters taraf sinüs duvarı intakttır. Tip 6’da ise sinüs tüm duvarları tamamen tümöral doku tarafından istila edilmiş olup total tıkanıklık meydana gelmiştir.

Klinik olarak tümör lokalizasyonu önemlidir (27). Anterior parasagittal bölge meningiomlarında, baş ağrısı (%36), mental durum değişiklikleri (%36) sık görülmekte olup, posterior bölge meningiomların da görme problemleri (%21), baş ağrısı (% 36), hemiparezi veya hemiplejiler (%21) daha sıktır (89). Medial 1/3 lokalizasyonlu tümörlerde ise presantral ve postsantral gyrus komşuluğu nedeni ile klinik bulgular daha erken ortaya çıkar. Motor ve sensorial kayıplar, kişilik değişiklikleri, baş ağrısı sık semptomlardır (55, 281).

Falks meningiomları, ilk kez Cushing (55), 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 (149). Anterior lokalizasyonlu meningiomlar, crista galli ile koronal sütür arasındaki bölgeyi içerir. Medial lokalizasyonlu meningiomlar, koronal sütür ile lambdoid sütür arasını, posterior lokalizasyonlu meningiomlar ise lambdoid sütürle torkular herofili arasındaki bölgeyi içerir. Bu sınıflamadan farklı olarak Yaşargil (286) falks meningiomlarını yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayırmıştır. Yüzeysel falks meningiomları, falks serebri gövdesi üzerinden köken almış frontal, paryetal ve oksipital bölge meningiomlardır. Derin falks meningiomları ise inferior sagittal sinüs ile ilişkili falks meningiomlarıdır.

Klinik olarak meningiomun yerleşim yeri önemlidir. Bilateral uzanım gösteren medial bölge tümörlerde parapareziler görülürken, posterior tip meningiomlarda, görsel halüsinasyonlar, homonium hemianopsiler ön plandadır (149).

Olfaktor oluk ve planum sfenoidale meningiomları, anterior kranial fossada, etmoid kemiğin kribriform platenin üstünde, frontosfenoid sütür ve planum sfenoidale

arasında yerleşen meningiomlardır. Tüm intrakranial meningiomların %10'nunu oluştururlar (110). Bu tümörler kafa tabanına, paranasal sinüslere, orbital kaviteye ve nasal kaviteye uzanım gösterebilirler. Özellikle kafa tabanı uzanımı olan tümörlerde cerrahi sonrasında rekürrens oranının fazla olduğu görülmüştür (15, 258). Genellikle büyük boyutlara gelmeden semptom vermezler. Hentschel ve DeMonte'nin (110) meningiom serisinde, ayrıca Truzzi'nin (270) serisinde, tanı konulduğunda %50'den fazla hastada tümöral dokunun 6cm'den büyük olduğunu saptamışlardır.

Klinik olarak hastaların çoğu, mental değişiklikler özellikle kognitif ve kişilik değişiklikleri, baş ağrısı, vizüel bozukluklar ile başvurmaktadır. Planum sfenoidale meningiomlarında görme ile ilgili problemler daha erken ortaya çıkmaktadır ve genellikle tek taraflıdır (98). Bakay ve Cares (15) olfaktor oluk meningiomlarında vizüel problemlerin ilk ortaya çıkan bulgu olduğunu saptamışlardır. Ojemann (190) ise baş ağrısı, mental değişikliklerin daha fazla ortaya çıktığını belirtmiştir. Foster – Kennedy sendromu olfaktor oluk meningiomlarında görülen, tek taraflı görme kaybı, optik atrofi, diğer gözde papil stazı ve anosmi ile seyreden sendromdur (86). Symon (265) 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 (15) 36 hastalık serilerinde tüm hastalarda anosmi tespit etmişlerdir.

Tuberculum sella (TS) meningiomları, TS durasından, limbus sfenoidaleden, kiazmatik sulkustan ve diafragma selladan köken alan meningiomlardır. Tüm intrakranial meningiomların %4-11'ni oluştururlar (44, 55). Kadınlarda görülme oranı fazla olup, en sık 40 ile 60 yaşları arasında görülmektedir (7, 9, 123, 223).

En sık karşılaşılan semptom, ilerleyici asimetrik görme kaybıdır. TS meningiomlarında optik atrofi ve bitemporal hemianopsi ile beraber normal sella tursika görülmesine suprasellar kiazmal sendrom denilmektedir (55). En sık karşılaşılan ikinci semptom baş ağrısıdır (9, 94, 123). Stalk basısına bağlı hiperprolaktinemi, diğer endokrinolojik bozukluklar, anosmi, kişilik değişiklikleri, motor paraliziler görülebilir (7, 79, 94, 123).

Anterior klinoidal (AK) meningiomlar, klinoid proçes durasından köken alan meningiomlardır. Optik sinir ve kavernöz sinüs komşuluğu nedeni ile klinik olarak, yavaş gelişen tek taraflı görme kayıpları mevcuttur. Ayrıca kavernöz sinüs invazyonuna

bağlı 3. kranial sinir bulguları ortaya çıkabilir. İnternal karotid arter komşuluğu nedeni ile cerrahi olarak total eksizyonu güçtür (25, 291).

Posterior klinoid meningiomlar ise oldukça nadir görülmektedir. Tüm kafa tabanı meningiomlarının %0.7'sini oluşturan bu tümörler diplopi ve vizüel defistlere neden olmaktadır (68).

Optik sinir kılıfı (OSK) meningiomları, tüm intrakranial meningiomların %1-2'sini oluşturmaktadırlar (37). Genellikle tek taraflı yavaş gelişen vizyon kayıplarına neden olurlar. Papil ödem, optik disk sınırlarında siliklik görülebilir (271).

Sfenoid kanat (SK) meningiomları tüm intrakranial meningiomların % 20'sini oluşturmaktadır. Cushing ve Eishenhardt (55) 1938 yılında SK meningiomlarını, derin veya klinoidal, orta veya alar, yüzeysel veya pterional olmak üzere 3 gruba ayırmıştır (55). Daha sonra Bonnal ve Bonatchi (24) SK meningiomlarını 5 gruba ayırmıştır. Grup 1 meningiomlar, derin klinoidal veya sfenokavernöz. Grup 2, sfenoid kemiğin en-plaque meningiomu. Grup 3, grup 1 ve 2 yi içeren sfenoid kanat meningiomu. Grup 4, orta sfenoid kanat meningiomu. Grup 5, pterional meningiomlardır.

SK meningiomları bulundukları bölgeye göre klinik bulgu verirler. İç veya medial sfenoid kanat meningiomları, optik atrofi, görme kaybı, papil ödemi, Foster Kennedy sendromu, epileptik nöbetler, motor defisitler, 3. kranial sinir bulgularına neden olabilirler. Orta ve dış SK meningiomlarında ise KİBAS bulguları, temporal lob epilepsileri, oftalmoplejiler, diplopi, periorbital ağrı görülebilir (24, 31).

Temporal kemik meningiomları Chang ve ark. (45) literature kattıkları meningiom tipidir. Genikulat ganglion meningiomu ve internal akustik kanal meningiomları olmak üzere iki alt tipe ayırmışlardır (80). İşitme kaybı, fasial pareziler, vertigo, hemifasial spazm semptomlarıdır (13).

Petroklival meningiomlar, klivusun 2/3 üst kısmı, petroklival bileşke ve 5. kranial sinir arasındaki bölgeden köken alan tümörlerdir (5). Tüm posterior fossa meningiomlarının %3-10'nunu oluştururlar (215). Kranial sinir bulguları, serebellar bulgular, tıkaçıcı hidrocefali sonucu semptomlar ortaya çıkmaktadır. Özellikle 5. ve 8. kranial sinir tutulumları sıktır (102, 215). Serebellar bulgular %70 oranında tespit edilmiştir (102). Baş ağrısı, kusma, papil ödem, hidrocefaliye bağlı ortaya çıkmaktadır (215).

Serebellopontin (SP) köşe meningiomları, tüm intrakranial meningiomlar içerisinde %8-23 oranında görülmektedir (180). Tüm SP köşe tümörlerinin %10-15'i meningiomlardır (161, 277). Karakteristik semptomları, kranial sinir tutulumları (5. ve 8. kranial sinirler ön planda), işitme kaybı (%78), serebellar bulgular (%32), trigeminal nöropati (%16), fasial sinir paralizi (%16) sık görülmektedir (88, 90). Tıkayıcı hidrosetaliye bağı semptomlar görülebilir (217).

Foramen magnum meningiomları oldukça nadir görülmektedir. Tüm intrakranial meningiomların %1.8-3.2'sini oluşturmaktadır (285). Klinik olarak tipik bulgusu, yavaş gelişen spastik quadriparezi ve 7. kranial sinir tutulumudur. Bunun yanında baş ağrısı, boyun ağrısı, oksipital radiküler ağrı, uzun traktus bulguları, alt kranial sinir tutulumları görülebilir (26, 285).

Serebellar konveksite meningiomları tüm intrakranial meningiomların %1.5'ni oluşturmaktadır (283). Serebellar bölgedeki lokalizasyonuna göre orta, dış ve üst olmak üzere 3 e ayrılmıştır (139). Klinik olarak çok büyük boyutlara ulaşana dek semptom vermez. Genelde baş ağrısı, serebellar bulgular, kranial sinir tutulumları, diplopi, bulbar tutulum bulguları, obstrüktif hidrosetaliye bağı KİBAS bulguları ön plandadır. Ayrıca tinnitus, işitme kaybı, trigeminal nevralkji görülebilir (139, 168).

Tentorial meningiomalar, nadir görülen intrakranial meningiomlardır. Tüm intrakranial meningiomların %2-6'sı arasında görülürler (113). Köken aldığı tentoriumun anatomik bölgesine göre 3 gruba ayrılmıştır (113). Anterior, medial ve posterior grup olarak sınıflandırılmıştır. Klinik olarak baş ağrısı, ataksi ön plandadır (38, 193).

Falkotentorial ve pineal bölge meningiomları oldukça nadir görülen meningiomlardır. Tüm intrakranial meningiomların %0.3 ile %1'i arasında değişen oranlarda görülmektedir (193, 222). Baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, idrar inkontinansı, görme kayıpları, diplopi, papil ödemi, kranial sinir paralizileri, Parinaud sendromu başlıca görülen semptomlardır (214, 222).

İntraventriküler meningiomlar, tüm intrakranial meningiomların %1.5'ni oluştururlar (155). Özellikle infant ve adölesan çağda görülme oranı daha fazladır. İnfant ve adölesan çağda meningiomlar tüm kranial tümörlerin %1-2'sini oluştururken, bu meningiomların %15'i intraventriküler yerleşimlidir (54, 272). 2006 yılına kadar

yayınlanan 550 ventrüküler meningiom vakasının %80'ni lateral ventrikül, %15'i 3. ventrikül ve %5'i 4. ventrikül yerleşimlidir (67).

Lateral ventrikül yerleşimli meningiomlarda, baş ağrısı, kusma, epileptik nöbet, konuşma bozukluğu, sensorial pareziler, motor pareziler, üriner inkontinans, görme kayıpları görülür (1, 121). 3. ventrikül meningiomlarında ise tıkayıcı hidrocefaliye bağlı semptomlar ön plandadır. Baş ağrısı, papil ödemi, kognitif fonksiyon bozuklukları, serebellar bulgular, hipotalamik fonksiyon bozuklukları, Parinaud sendromu görülebilir (236). 4. ventrikül yerleşimli meningiomlarda ise tıkayıcı hidrocefali ve intrakranial hipertansiyona ikincil semptomlar ortaya çıkmaktadır. Uzun traktus bulguları ve serebellar bulgular da görülmektedir (293).

Daha nadir olarak görülen foramen jugulare meningiomları, tüm kafa tabanı meningiomlarının %0.7'sini oluşturmaktadır (242). Kranial sinir nöropatileri, işitme kaybı, pulsatil tinnitusa neden olabilir (160).

Literatürde, intraosseöz, boyun, deri, akciğer, retroperitoneal, adrenal bez, paranasal sinüs, nazofarenks, paraspinal bölge de primer ekstradural meningiom vakaları yayınlanmıştır (19, 40, 60, 66, 87, 70, 103, 118, 126, 212).

3.1.9. Radyolojik Tanı:

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 olarak ta önemli rol alır.

Direk grafiler; özellikle meningiomlarda, hiperosteoze, vasküler oluklarda belirginleşme ve kalsifikasyon olarak bulgu verirler (6, 199, 248). Hiperosteoze direk grafilerde, % 38-61 oranı ile en sık karşılaşılan bulgudur (115, 187). Hiperosteoze nedeni, tümöral hücrelerin kemik dokusuna invazyonu sonucu oluşabileceği gibi, invazyon olmadan kemik dokunun reaksiyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır (199). Meningioma 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 (197). Direk grafide vasküler oluklarda genişleme olarak bulgu verir. Kalsifikasyon ise daha nadir görülen, non-spesifik bulgudur. Tüm meningiomlarda %3-18 oranında görülür ve özellikle

psammomatöz, transizyonel ve fibröz tip meningiomlarda görülme insidansı daha fazladır (199). Yoğun serebral ödem veya kitle etkisine bağlı orta hat yapılarında şift etkisi yaratan tümörlerde, direk grafide kalsifiye olmuş pineal bezin yer değiştirmesi görülebilir. Tümöral dokunun paranasal sinüslere yayılımı sonucunda, paranasal sinüslerde genişleme görülebilir (172).

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 (92). Hiperdens görünmesinin nedeni, psammomatöz mikrokalsifikasyonlar, kompakt ekstraselüller matriks ve hipervaskülarizasyona bağlı olarak görülür (92, 136). Ayrıca tümöral lezyondaki nodüler kalsifikasyonlar hiperdens görülür. İntravenöz kontrast verilmesini takiben genelde meningiomlar, homojen kontrastlanma gösterirler (136). Fakat tümör içi kanamalarda, nekroz alanları içeren tümörlerde, yağ depozitleri içeren lezyonlarda heterojen kontrastlanma görülebilir (234, 237). Kemik dokuda meydana gelen hiperosteoza göstermede BT önemlidir (216). Tümör içi kistik dejenerasyon gelişen ve tümör içi serebrospinal sıvı birikimi olan lezyonlarda, hipodens görüntü oluşur (34). İntraosseöz meningiomlar BT’de kemik dokuda litik lezyonlar şeklinde bulgu verir (185). Tüm meningiomlarda, % 75 oranında tümör çevresinde beyaz cevherde düşük dansiteli ödem saptanır (16). Özellikle sekretuar meningiomlar, yoğun peritümöral ödem oluştururlar (220).

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 (150, 268). FLAİR kesitlerde meningiomlar, gri cevhere oranla orta derecede hiperintens görüntü verir. İntravenöz kontrast uygulamasını takiben meningiomlarda homojen kontrastlanma görülür ve hiperintens görüntü elde edilmiştir (92). Ayrıca tümör hücreleri tarafından infiltre edilen dural bölgede oluşan reaktif hipervaskülarite veya dural bölgede meydana gelen inflamatuvar süreç hiperintens görüntü verir (95, 119, 179, 231). 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. (95, 231). Dural kuyruk işareti meningiomlar için spesifik değildir. Lenfoma, periferik yerleşimli gliomlar ve schwannomlarda da görülebilir (100, 179). Meningiom tanısında %58.6 sensitif, %94.02 spesifiktir (231). Özellikle falks, tentorial ve serebral konveksite meningiomlarında görülme oranı daha fazladır (95). Meningiomlar 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 meningiom ayırımında önemli iken, özellikle MR venografi, tümöral dokunun dural sinüsler ile ilişkisini göstermede önemlidir (191, 284). Diffüzyon perfüzyon ağırlıklı incelemelerde, meningiomlar oldukça vasküler yapılar olduğundan hiperintens görüntü verirler (84, 151). Diffüzyon ağırlıklı MRG görüntüler meningiomları diğer gliom ve metastazlardan ayırt etmede sınırlı kalsa da, meningiom olduğu düşünülen vakalarda benign, atipik, malign meningiom ayırımında önemli görüntüleme yöntemidir (84, 141, 259). Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde, malign meningiomlar yüksek sinyal intensitesi göstermektedir. Kan yıkım ürünleri, kistik dejenerasyonlar, lipoid dejenerasyon ve nekroz tümöral dokunun heterojen görünmesini neden olmaktadır (176). Özellikle kistik dejenerasyon, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens görünmektedir (202).

Anjiyografi; meningiomların arterial ve venöz vasküler yapılar ile ilişkisinde, preoperatif cerrahi planlanması ve preoperatif embolizasyon kararının verilmesi amacı ile sıkça başvuru alan yöntemdir. Özellikle meningeal kitlenin dural ve pial besleyici arterlerini, bu arterial yapılar arasındaki ilişkiyi, arterial anastomozları, transosseöz besleyici arterleri göstermede önemlidir (274). Tümöral doku tarafından komprese edilen vasküler yapıların gösterilmesi, invaze sinüslerin saptanması ve drenaj venlerinin gösterilmesinde yardımcı yöntemdir. Meningiomlarda anjiyografik bulgular, besleyici dural arterial yapılarda genişleme, vasküler yapıların tümöral doku içinde yoğun ışınsal tarzda yayılım göstermesi, erken venöz drenajın olmayışı, yoğun kalıcı boyanma göstermeleridir (108, 128). Meningiomlarda uzamış venöz drenaj, uzamış vasküler dolum mevcuttur. Anjiyografik olarak tümörün vaskülaritesi tümörün subtipine göre değişir (128, 157). Özellikle anjiomatöz ve transizyonel tip meningiomlar vasküler iken, psammomatöz meningiomlar bazen avaskülerdir.

MR Spektroskopi (MRS); meningiom tanısında spesifik bir yöntem değildir. Diğer ekstraaksiyel kitlesel lezyonlarla benzerlik gösterebilir. Non spesifik olarak, kolin yüksekliği, N-Asetil Aspartat düzeyinde azalma saptanabilir. Relatif spesifik olarak alanin piki ve glutamin/glutamat yüksekliği görülebilir. Ayrıca lipit piki de saptanabilir (46).

3.1.10. Tedavi:

Meningiomlarda tedavi algoritması, takip, cerrahi rezeksiyon ve cerrahiye ek olarak uygulanacak radyoterapi veya radyoşirurjidir. Cerrahi sonrası uygulanan kemoterapötik ajanlar gibi adjuvan terapiler de, tedavinin parçasıdır (211).

Meningiomlarda cerrahi girişim açısından riskli olan, asemptomatik kafa tabanı meningiomlarında (kavernöz sinüs meningiomları), ileri yaştaki insanlarda insidental saptanmış küçük boyutlardaki konveksite meningiomlarında, çevresinde ödem saptanmayan, kitle etkisi yapmayan meningiomlarda, 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 (211).

Takip edilebilecek hastalar dışında kalan meningiomlarda ilk tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Tümör lokalizasyonu cerrahi rezeksiyon derecesini belirleyen en önemli etkidir (251). Nüksü önleyen en önemli faktör ise cerrahi rezeksiyon derecesidir (61, 251). 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 (140). 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 düşünülmelidir (211). 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. Preoperatif olarak vasküler tümörlerde embolizasyon uygulanmalıdır. Cerrahi esnasında, uygun pozisyon, insizyon ve ekpozur sağlanmalı, internal dekompresyon, ekstrakapsüler diseksiyon ile tümöral doku

çıkarılmalıdır. Bu esnada vasküler yapılar ve kortikal yapılar korunmalı, tümöral doku tarafından infiltre dural yapılar ve kemik yapılar eksize edilmedir (140).

Total tümör eksizyonu yapılamayan meningiomlarda nüks oranı artmaktadır (127). Histopatolojik grade, beyin invazyonu, mitoz oranı nüksü belirleyen diğer parametrelerdir (206).

Simpson (251) 1957 yılında, meningiomlarda rezeksiyon gradelemesi yapmış ve rezeksiyon derecesi ile nüks arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (tablo 5). 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 (140) daha sonra Simpson evrelemesini modifiye etmiştir. Kobayashi evrelemesi tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 5. 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 6. 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 tam rezeksiyonu
EVRE III B	Dural bağlantının, ekstradural kısmın rezeksiyonu veya koagülasyonu yapılmadan, intradural tümörün mikroskopik tam olarak rezeksiyonu
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 (173). 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 (173).

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 (73, 174). Konvansiyonel radyoterapinin normal doku üzerinde komplikasyon oranının %20'den fazla olup, malign meningiomlar dışında kullanımı tartışmalıdır (166). 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 (143). Özellikle kavernoöz sinüs meningiomları, optik sinir kılıf meningiomları bu gruba girmektedir (201).

Antihormon tedaviler, hidroksiüre, temozolomide, interferon- alfa 2 beta gibi kemoterapötik ilaçlar meningiom tedavisinde denense de pratikte kullanımları yoktur (124).

3.2. Matriks Metalloproteinazlar (MMPs):

MMP'ler ekstrasellüler matriks yapısında bulunan proteinaz grubundan enzimlerdir. Yapılarında çinko bulundurlar. 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 (112).

MMP'ler substrat özelliklerine, protein yapısı ve dizilimlerine göre sınıflandırılmıştır. Yaygın kullanım şekli substrat özelliklerine göre olandır. 6 alt gruba

ayrılan MMP'lerin tespit edilmiş 28 üyesi bulunmaktadır (178). MMP tipleri, kodlandıkları kromozom bölgeleri ve substratları tablo 7'de görülmektedir.

A) Kollajenaz grubu; (MMP-1, MMP-8, MMP13, MMP-18) substratları, tip I, II, III, IV, VII, VIII, IX, X, XVI kollajen, entaktin/nidojen, serpins, perlakan, vitronektin, tenaskin, fibrinojen, TNF prekürsörleri, IGF-B, fibrilin, jelatin, laminin, osteonektin'dir.

B) Jelatinaz veya tip IV kollajenaz grubu; (MMP-2, MMP- 9) bazal membran yapısındaki, jelatin, elastin ve kollajenleri parçalarlar. Substratları, tip I, IV, V, VII, X, XI, XIV kollajen, fibronectin, fibrilin, osteonektin, enaktin, agrekan, vitronektin, dekorin, plazminojen, pro-TGF-B, TNF prekürsörleri, osteopontin, minojen, IGF-B, alfa2M, MBP, Ln-5'dir.

C) Stromyelsin grubu; (MMP-3, MMP-10, MMP-11, MMP12) jelatin, elastin, fibronectin, proteoglikanlar ve tip III, IV, V, VII, IX, X kollajenleri parçalar. Diğer substratları ise, fibronectin, fibrilin, fibrinojen, osteonektin, tenaskin, agrekan, vitronektin, dekorin, plazminojen, alfa1P1, TNF prekürsörleri, osteopontin, nidojen, IGF-B, alfa2M, MBP, heparan, kondroidin sülfat, Ln-1'dir.

D) Membran tip MMP'ler; (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25) hücre yüzey membranına kovalent bağ ile bağlı MMP'ler dir. Substratları, tip I, II, III, IV kollajen, jelatin, fibronectin, Ln-1, vitronektin, tenaskin, nidojen, perlekan, fibrinojen, fibrilin, alfa1P1, alfa2M, Ln-5, CD44, laminin, kasein, TNF alfa prekürsörleridir.

E) Matrilizin grubu MMP'ler; (MMP-7, MMP-26) tip IV kollajen, elastin, fibronectin, osteonektin, vitronektin, dekorin, versikan, osteopontin, E-kaderin, plazminojen, beta-4 integrin, Fas-ligand, pro-TNF- alfa, jelatin, fibrin, alfa-1P1, beta-kaseini substratlarıdır.

F) Diğer MMP'ler; (MMP-19, MMP23- MMP28) substratları ise tip IV kollajen, tenaskin, fibronectin, fibrinojen, nidojen, jelatin ve kaseindir.

Tablo 7: 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, proMMP-1, 2, 9, serpins
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, agregan
MMP-18 (kollajenaz-4)	İnsan da yok	Kollajen I-II-III, jelatin
MMP-2 (jelatinaz-A)	16q13	Jelatin, fibronektin, elastin, laminin, kollajen I-III-IV-V-VII-X-XI
MMP-9 (jelatinaz-B)	20q11.2-q13.11	Vitronektin, dekorin, plazminojen, jelatin, kollajen I-IV-V-VII-IX-XI-XVIII, elastin, laminin, fibronektin, proMMP-9, proMMP-2
MMP-3 (stromelysins-1)	11q22.2-22.3	Laminin, agregan, jelatin, fibronektin
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, proMMP-9
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-2,13
MMP-15 (MT2-MMP)	16q12.2	Proteoglikanlar, proMMP-2
MMP-16 (MT3-MMP)	8q21	Kollajen III, fibronektin, proMMP-2
MMP-17 (MT4-MMP)	12q24	Jelatin, fibrinogen, proMMP-2
MMP-24 (MT5-MMP)	20q11.2	Fibrinogen, jelatin, proMMP-2
MMP-25 (MT6-MMP)	16q13.3	Kollajen IV, jelatin, proMMP-2,9
MMP-19 (stromelysin-4)	12q14	Kollajen I-IV, tenaskin, jelatin, laminin
MMP-21 (XMMP)	İnsanda yok	Jelatin
MMP-22 (CMMP)	İnsanda yok	-
MMP-23	1p36.3	Jelatin
MMP-27 (CA)	11q24	-
MMP-28 (CA-MMP)	17q11.2	Kasein

MMP'ler, ekstrasellüler matriks yapısında ve bazal membran yüzeyinde bulunup, morfogenezde, hücre migrasyonunda, anjiogeneze 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, anjiogeneze, apoptozisin düzenlenmesinde MMP'lerin rolü olduğu saptanmıştır. MMP'ler çinko bağımlı endopeptidazlar olup, ekstrasellüler matriks ve bazal membran yapısındaki proteinleri substrat olarak kullanan enzim grubudur. Fizyolojik olarak MMP'ler, embriyonik gelişimde, ovulasyonda, meme dokusundaki süt bezlerinin gelişiminde, anjiogenezde ve yara iyileşmesinde rol almaktadır. Romatoid artrit, osteoartrit, pulmoner amfizem, ateroskleroz, tümör büyümesi, invazyonu ve metastazı gibi patolojik durumlarda MMP'ler anormal eksprese edilirler (74, 112, 261).

MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-12, MMP-13 ve MMP-20'nin sentezini 11. kromozomdaki genlerin kodladığı saptanmıştır (249). Ayrıca diğer MMP'lerin senteziyle ilgili genlerin kromozom 1, 8, 12, 14, 16, 20 ve 22 olduğu saptanmıştır (112).

Normal dokuda, MMP düzeyi ve aktivitesi oldukça düşüktür. Fakat dokunun yapısal gelişimi ve değişimi esnasında, MMP yapımı ve aktivitesi hızla yükselir (178). MMP sentezinin kontrolü birkaç basamaktan oluşmaktadır. Transkripsiyon, mRNA sentezi, sekresyon, lokalizasyon, zimojen aktivasyonu ve proteolitik aktivatörler tarafından litik enzimlerin aktivasyonu sonucu MMP sentez ve aktivitesi kontrol edilmektedir. Özellikle transkripsiyon aşaması kilit rol oynar. Büyüme faktörleri, epidermal growth faktör, tümör nekrozis faktör alfa, interlekin 1 beta, basic fibroblast growth faktör, platelet derived growth faktör beta, interlekin 6, transforming growth faktör, fiziksel stres, onkogenik hücrelerin transformasyonu MMP gen ekspresyonunun kontrolünde önemli faktörlerdir. Ekstrasellüler uyaranlar MMP geni üzerindeki aktivatör protein-1 (AP-1) lokalizasyonuna etki ederek MMP gen ekspresyonunu düzenlemektedirler. AP-1 lokusu MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-12 ve MMP-13 genlerinde bulunurken, MMP-2, MMP-11, MMP-28, MT1-MMP genlerinde bulunmamaktadır. AP-1 transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ise mitojen aktivated protein kinaz yolu, ekstrasellüler signal-regulated kinaz, stres aktivated proteinaz kinaz ve p38 tarafından kontrol edilmektedir. Özellikle TGF-beta, EGF, TNF alfa, TGF beta-1, TGF alfa, MMP-3 ve MMP-10 gen ekspresyonun

kontrolünde önemli fonksiyon görmektedir. IL-1, TNF alfa, VEGF, TGF beta MMP-12 gen ekspresyonunda rol alırken, IL 1beta ve TGF beta ise MMP-13 gen ekspresyonunda görev almaktadır (82, 83, 112).

3.2.1. ProMMP'lerin Aktivasyonu:

ProMMP'lerin büyük bir kısmı inaktif zimojen şekilde intrasellüler olarak sentezlenip ekstrasellüler olarak aktive olmaktadır. Fakat proMMP'lerin diğer bir kısmı ise intrasellüler granüler yapıların içerisinde aktive olmaktadır. Özellikle proMMP-8 ve proMMP-9 intrasellüler granüler yapılar içerisinde aktive edilmektedir (178).

İnaktif zimojen şekilde sentezlenen proMMP'ler daha sonra proteinazlar veya proteolitik olmayan enzimlerce aktive edilirler. Plazmin, tripsin, furin, kallikrein, chymaz, mast hücre triptazı, ProMMP aktivasyonunda rol alan önemli proteinazlardır. En önemli proMMP aktivatörü olan plazmin, plazminojen şeklinde sentezlenip, doku plazminojen aktivatörü (t PA) ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (u PA) tarafından aktive edilmektedir. Plazmin özellikle proMMP-1, proMMP-3, proMMP-7, proMMP-9, proMMP-10, proMMP13 aktivasyonunda rol almaktadır. Ayrıca pro MMP-1 ise MMP-3, MM-7 ve MMP-10 tarafından aktive edilmektedir. ProMMP-2 nin fonksiyonel aktivasyonu MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP, MT5-MMP ve MT6-MMP tarafından düzenlenmektedir. Fakat MT1-MMP aracılı aktivasyon TIMP-2'ye ihtiyaç duymaktadır. ProMMP-13 ise MMP-3, MMP-10, MT2-MMP, MT1-MMP tarafından aktive edilmektedir (154, 178, 276).

Dolayısı ile bazı MMP'lerin aktivasyonu diğer MMP'ler tarafından kontrol edilir. Ayrıca proMMP-11'in intrasellüler olarak furin tarafından aktivasyonu sağlanmaktadır. MMP-13 jelatinazlar tarafından da aktive edilebilmektedir. MMP-26 ise oto-aktivasyon özelliği nedeni ile herhangi bir aktivatöre ihtiyaç duymamaktadır (138).

3.2.2. MMP İnhibitörleri (TIMPs):

TIMPs aktive MMP'lere kovalent olmayan bağla bağlanıp MMP aktivitesini inhibe eden, ekstrasellüler alanda bulunan proteinlerdir. TIMPs farklı dokularda farklı hücrelerden sentezlenmektedir. Tespit edilmiş 4 tip TIMP bulunmaktadır. TIMPs tüm MMP'leri inhibe etme yeteneğine sahiptirler (71)

TIMPs multifonksiyonel proteinlerdir. TIMP-1 ve TIMP-2 apoptozu inhibe etmektedir. Ayrıca TIMPs fetal gelişim, angiogenez ve tümör invazyonunda önemli rol oynamaktadır. TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 tümör invazyonunu da inhibe etmektedir (112).

3.2.3. Tümör Gelişiminde MMP'lerin Rolü:

Tümörler, gen mutasyonları sonucu ortaya çıkan onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerin fonksiyon kaybı sonrası meydana gelen patolojilerdir. Gen mutasyonları sonucunda kontrolsüz çoğalan, apoptotik özelliğini kaybetmiş, farklılaşmış, kendine özgü farklı fonksiyonlara sahip, sitokinler üreten özgül fenotipte tümör hücreleri meydana gelmektedir. MMP'ler normal dokuya göre tümöral dokuda daha fazla sentezlenmektedir. Tümör dokusunun mikroçevresinin düzenlenmesinde ve kontrolünde rol almaktadırlar. MMP'ler tümör hücrelerinden, tümör dokusu etrafındaki stromal hücrelerden ve enflamatuar hücrelerden sentezlenmektedir. Onkogenlerin aktivasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin kaybı sonrasında, transkripsiyonel değişiklikler sonrasında MMP sentezinde artış meydana gelmektedir (74, 134, 171).

MMP'ler birincil olarak tümör dokusunun lokal büyümesinde ve invazyonunda görev almaktadır. Özellikle bazal membran ve interstisyel dokunun yapısını bozarak bunu yapmaktadır. Bazal membran yapısının en önemli elemanı olan tip IV kollajen, laminin, proteoglikanlar, entaktin, osteonektinin enzimatik olarak yıkımını MMP'ler yapmaktadır. İnterstisyel dokunun yapısını oluşturan, tip I kollajen, tip II kollajen, tip III kollajen, fibrinlerin, glikoproteinlerin, proteoglikanların ve hyalünorikasidin yıkımını da ise interstisyel kollajenazlar ve stromelyisinler görev almaktadır. MMP'ler büyüme faktörlerini aktive ederek ve büyüme faktörü bağlayıcı proteinleri inaktive ederek, hücreler adhezyonu uyaran reseptörlere bağlanıp, tümöral büyümeyi ve tümör hücrelerinin migrasyonunu sağlamaktadır. MMP'ler bazal membran yapısını bozarak endotel hücre invazyonunu sağlamakta, antianjiogenik proteinler olan plazminojen ve endostatinin yıkımını katalizleyerek tümör angiogenezisinde önemli rol almaktadır. Tümör dokusu etrafındaki kapiller ve lenfatik yapıların bazal membranlarının yapısını bozarak tümör hücrelerinin sistemik dolaşıma katılmasını sağlamakta ve metastazda da rol almaktadır (11, 112, 171, 243).

3.2.4. Angiogenezde MMP'lerin Rolü:

Anjiogenez, var olan damar yapısından, yeni damarsal yapılar oluşmasıdır. Bu oluşum ve organizasyon, endotel hücreleri, damar yüzeyindeki ayaksı çıkıntılar, damar düz kas hücreleri, ekstrasellüler matriks, anjiogenik sitokinler ve büyüme faktörleri arasındaki etkileşim sonucunda meydana gelmektedir. Anjiogenez birbirini takip eden birçok basamaktan oluşmaktadır. Mevcut damar yapılarının etrafındaki bazal membranın yıkımı, endotel hücrelerinin yeni alana migrasyonu ve proliferasyonu, gelişmeleri, farklılaşmaları, endotel hücrelerinin kendi arasında etkileşimi ve lümen yapısının oluşumunu kapsamaktadır (11, 126).

Anjiogenez, proanjiogenik faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Proanjiogenik faktörler, inflamatuvar hücreler, mast hücreleri, makrofajlar ve tümör hücrelerinden sentezlenmekte olup, endotel hücreleri yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak, endotel hücrelerinin hücre proliferasyonunu, hücre adhezyon moleküllerinin sentezini, MMP sentezini, migrasyonu ve invazyonu indüklemektedirler (30).

Endotel hücre proliferasyonu, kemotaksisi, proteaz sentezinin düzenlenmesi ve endotel hücre yüzeyinde integrin sentezini uyaran beta-FGF, endotel hücrelerinden özellikle MMP-2, MMP-9 ve MT-MMP sentezini uyarmaktadır (36). TGF-beta endotel hücrelerinden, MMP-2, MMP-9 ekspresyonunu uyarmakta, TIMP ekspresyonunu ise bloke etmektedir (227).

MMP'ler bazal membran ve ekstrasellüler matriks yapısını bozarak endotel hücrelerinin yeni oluşan bölgeye migrasyonunu sağlamaktadır. Fakat MMP sentezinin uyarılması ise beta-FGF, VEGF ve TGF-beta gibi sitokinler ile sağlanmaktadır. Ayrıca MMP'ler antianjiogenik faktörler olan, plazminojen, anjiostatin ve endostatinin yıkımını sağlamakta ve anjiogenez inhibisyonunu engellemektedirler (75, 126).

3.2.5. Tümör Metastazında MMP'lerin Rolü:

Tümör metastazı, hücrelerarası bağlantıların bozulup tümör hücrelerinin solid tümör dokusundan ayrılması ile başlayıp, bazal membran ve ekstrasellüler dokunun yapısının bozulması, tümör hücrelerinin ekstrasellüler alana geçmesi, lenf nodlarına ve kapiller yapılara invazyon, sistemik dolaşıma katılma, endotel hücrelerine yapışma, kapiller yapı ve lenf nodlarında ekstrasvazasyon ve metastaz yaptığı dokuda proliferasyon ve angiogenez ile sonlanmaktadır. MMP'ler, tümör hücrelerinin, bazal

membranı ve ekstrasellüler dokuyu geçip, çevre kapiller ve lenfatik yapılara invazyonunda önemli rol almaktadır (243).

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 (171).

Metastatik larenks kanserinde, MMP-13, özefagus karsinomunda MMP-7, MMP-9, MT1-MMP düzeylerinde artış mevcuttur. İnvazif 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 (243).

3.2.6. Apoptoz ile MMP'ler Arasındaki İlişki:

MMP'lerin programlı hücre ölümü üzerinde, hem apoptotik hem de antiapoptotik fonksiyonları mevcuttur. Bu denge, dokudaki MMP konsantrasyonuna, dokudaki MMP ve TIMP konsantrasyonu arasındaki dengeye, ve dokunun MMP'lere olan özgülüğüne bağlıdır. MMP-7, kanser gelişiminin erken döneminde, tümör hücre yüzeyindeki apoptotik düzenleyici olan CD95 düzeyini azaltarak tümör hücrelerinin apoptoza direnç geliştirmesini sağlamaktadır. Fakat tümör hücreleri çevresindeki normal doku hücrelerinde ise Fas Ligand reseptörlerini uyararak normal doku hücrelerinde apoptozu uyarmaktadır. Ayrıca MMP-3, nöronal hücrelerde antiapoptotik olarak rol almaktadır. MMP-11, yüksek konsantrasyonda tümör dokusunda mevcut ise tümör hücrelerinde apoptozu baskılamaktadır. Fakat normal dokunun gelişimi esnasında MMP-11 normal doku hücrelerinde apoptozu uyarmaktadır. MMP-3, MMP-2, MMP-9 tümör hücrelerinde apoptozu baskılamaktadır. Özellikle MMP-2 ve MMP-9 dokudaki VEGF konsantrasyonunu arttırarak hem tümör gelişiminde, hem de tümör anjiogenezinde rol almaktadır. MMP'lerin apoptoz üzerine etkileri tablo 8'de görülmektedir (21, 78, 162, 262).

Tablo 8: Programlı hücre ölümünde MMP'lerin rolleri

APOPİTOTİK ETKİSİ OLANLAR	ANTİ-APOPİTOTİK ETKİSİ OLANLAR
MMP-1	MMP-2
MMP-2	MMP-3
MMP-3	MMP-7
MMP-7	MMP-9
MMP-9	MMP-11

3.2.7. MMP-3 (Stromelysin-1):

ProMMP-3 farklı hücre tiplerinden 56 kDal tek zincir halinde sentezlenen proteindir. Sentezlendikten sonra, NH2 terminal ucundaki yaklaşık 80 aminoasitlik bölgenin ayrışmasından sonra 45 kDal'luk kısmı aktif MMP-3 haline dönüşmektedir. TIMP-3 tarafından fonksiyonel olarak inhibe edilmektedir. MMP-3 substratları, proteoglikanlar, fibronektin, prokollajen tip I, kollajen tip III, kollajen tip IV, kollajen tip IX ve laminin dir. Ayrıca prokollajenaz ve projelatinaz aktivasyonunda görev almaktadır. MMP-3 fibrinojen, plazminojen ve ürokinaz benzeri plazminojen aktivatörü gibi fibrinolitik sistemde rol alan proteinlerin hidrolizinde de rol almaktadır (101, 164, 256).

MMP-3, ekstrasellüler matriks yapısında bulunan angiogenez inhibisyonu ve hücre proliferasyonunu engelleyen SPARC proteininin hidrolizinde rol almaktadır. Stromelysin-1, laktasyon döneminde meme bezi stromal hücrelerinden sentezlenmekte ve meme bezlerinin gelişimi üzerine etkisi bulunmaktadır. MMP-3, kemik ve kıkırdak doku hastalıklarında, ateroskleroz da, artritler de, T-lenfosit aracılı immün sistem reaksiyonlarında rol almaktadır (105, 160, 275).

3.3. Ki-67 Proliferasyon İndeksi (Ki-67 PI):

Bromodeoksiürüdin 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, tümör dokusundaki

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 (81).

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 gradei arasında belirgin korelasyon saptanmıştır (257).

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 rekürrensin belirlenmesinde Ki-67 PI'nin tümör gradei ile beraber değerlendirilmesi gerekir (186).

4. MATERYAL VE METOD

4.1. Hastalar

S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde 2005-2010 yılları arasında meningiom nedeniyle opere edilmiş ve çalışma koşullarına uygun olarak seçilmiş olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların yaş, cinsiyet, kan grubu, preoperatif yakınma, alkol-sigara kullanım öyküsü, meningiom lokalizasyonu, peritümöral ödem, Simpson ve Kobayashi cerrahi grade, meningiom histotolojik alt tipi, meningiom grade, postoperatif komplikasyon, nüks bilgileri klinik kayıtlardan çıkarıldı. Olgulara ait patolojik materyaller S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği arşivinden elde edildi ve Patoloji Laboratuvarında olgulara ait parafin bloklardan hematoksilin-eozin boyalı kesitler elde edilerek, tümörü temsil eden en iyi bloktan MMP-3 ve Ki-67 antikörleri ile immünohistokimyasal boyanma yapıldı.

4.2. Mikroskopik İnceleme

Hematoksilin-eozin boyalı kesitler, mitoz, pleomorfizm, belirgin nukleol, sellülarite, nukleus/sitoplazma oranı artmış küçük hücre topluluğu, nekroz, psammom cisimciği ve beyin invazyonu varlığı yönünden değerlendirildi. Meningiomların histolojik alt tiplmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO 2007) sınıflamasına göre yapıldı.

Bening karakterdeki meningotelyal, fibroblastik, transizyonel, mikrokistik, psammomatöz, anjomatöz meningiomlar grade I olarak kabul edildi. 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 meningiomlar grade II meningiom olarak kabul edildi. Atipik, kordoid, berrak hücreli meningiomlar grade II meningiom grubunda değerlendirildi.

4.3. İmmünohistokimyasal Boyama

Tümörün tipik alanlarının olduğu örneklerden MMP-3, Ki-67 ekspresyonlarını immünohistokimyasal olarak göstermek için kesitler hazırlandı. İmmünohistokimyasal boyama streptavidin-biyotin 3'lü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak yapıldı. Ki-67 (Ki-67 Rabbit Monoclonal, Biocare Medical Laboratories, Memphis,

Tennessee, A.B.D.) ve MMP-3 antikoru (Matrix Metalloproteinase 3 Mouse anti-Rabbit Monoclonal Antibody, Lampire Biological Laboratories, Pennsylvania, A.B.D.) kullanıldı.

Parafin bloklardan alınan 3-4 mikron kalınlıkta kesitler, Poly-L-Lysin'li lamalar üzerine alınarak immünohistokimyasal boyama yapıldı. Boyamada sırası ile şu işlemler yapıldı.

1. Kesitler etüv de 47°C'de 12 saat bekletilerek deparafinize edildi.
2. Daha sonra ksilende 5 dakika, absolü alkolde 1 dakika, %96'luk alkolde 2 dakika bekletildi. Musluk suyunda 30 saniye, distile suda 5 dakika yıkanarak boyama öncesi genel hidrasyon tamamlandı.
3. Antijeniteyi ortaya çıkarmak için düdüklü tencere içinde basınç uygulaması yöntemi kullanıldı. 4 lt hacimli düdüklü tencere içinde 1.5 lt antijen retrieval olarak ETDA Buffer (Ethylene Diamine Tetraacetic Acid soluzione, Biooptica Laboratories, Milano, İtalya) solüsyonu konuldu. Su seviyesi; metal, 30 lam taşıma sepeti üzerini bir parmak geçecek kadar konuldu.
4. Düdüklü tencere içine 1/10 dilüe Citrat Buffer (Citrate Buffer, Thermo Fisher Scientific, Vision Laboratories, Astmoor/Cheshire, İngiltere) PH:9 konuldu.
5. Düdüklü tencerenin kapağı kapatılıp elektrikli ocak üstünde en yüksek kademedeki kaynama beklendi. Kaynama olduktan sonra düdüklü tencere kapağındaki düdük kapatılıp en yüksek kademedeki 15 dakika beklendi.
6. Ocak üzerinden alınan lamalar distile suda 5 dakika yıkandıktan sonra boş bir kaba alındı.
7. Endojen peroksidaz aktivitesi %3'lük hidrojen peroksitte (Novocostra Peroksidase, Leica Biosystems, Newcastle, İngiltere) 10 dakika bekletilerek giderildi.
8. Distile su ile yıkanan lamalar PBS (Phosphate Buffered Saline, Thermo Fisher Scientific, Astmoor/Cheshire, İngiltere) PH:7.4 ile 2 defa muamele

edildikten sonra, 5 dakika PBS içinde bekletilerek üzerlerine protein blokaj damlatıldı.

9. Beş dakika sonra blokaj yıkanmadan lamaların üzerine Ki-67 ve MMP-3 antikoru damlatıldı.
10. Primer antikorda 120 dakika bekletildikten sonra PBS'e alınarak 5 dakika yıkandı.
11. Daha sonra biyotinlenmiş sekonder antikor (Broad Antibody Enhance, Life Science Division, Washington, A.B.D.) ile 30 dakika muamele edildi ve PBS'te 5 dakika yıkandı.
12. Streptavidin (Polymer HRP for Rabbit and Mouse Primary Antybodies, Thermo Fisher Scientific, Astmoor/Cheshire, İngiltere) ile 30 dakika bekletildikten sonra PBS'te 5 dakika yıkandı.
13. Kromojende (Chromogen Concantrate, ScyTek Laboratories, Utah, A.B.D.) 1-10 5 dakika arasında (doku pembe oluncaya kadar) bekletildi.
14. Musluk suyunda 5 dakika yıkanan lamalar hematoksilin (Mayer's Hemotoksilen, ScyTek Laboratories, Utah, A.B.D.) ile karşıt boyama yapıldı.
15. Musluk suyu altında 5 dakika, distile su ile 30 saniye yıkanan lamalar, dehidrate edildi, kurtuldu ve entellan (Aqueus-mount, ScyTek Laboratories, Utah, A.B.D.) ile kapatıldı.

4.4. Boyanma Derecelerinin Değerlendirilmesi

4.4.1. Ki-67

Işık mikroskobunda x100'lük büyütmede tüm tümör alanı taranarak, immünohistokimyasal olarak enyoğun boyanan alanlar saptandı. Belirlenen alanlarda x1000'lik büyütmede tüm neoplastik hücreler sayıldı. Nükleer boyanma gösteren neoplastik hücrelerin sayısı, aynı alandaki toplam neoplastik hücre sayısına oranlanarak boyanma yüzdesi hesaplandı. Ki-67 PI %2' ye kadar olan olgular düşük, %3-5 arası olgular orta, %5'ten büyük olgular ise yüksek Ki-67 PI değerine sahip meningiomlar olarak derecelendirildi.

4.4.2. MMP-3 (Stromelysin-1)

Tüm olguların immünohistokimyasal boyanma düzeyi ayrı ayrı değerlendirildi. Bu değerlendirme; tüm alanlar x400'lük büyütmede taranarak yapıldı. Boyanma paterni gösteren olguların tümünde, diffüz hafif-orta düzeyde boyanma saptanması nedeni ile, bu olgular boyanma paterni pozitif olarak değerlendirildi. Hiç boyanma göstermeyen olgularda ise boyanma paterni negatif olarak gruplandırıldı.

5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen bulguların, istatistiksel analizleri için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

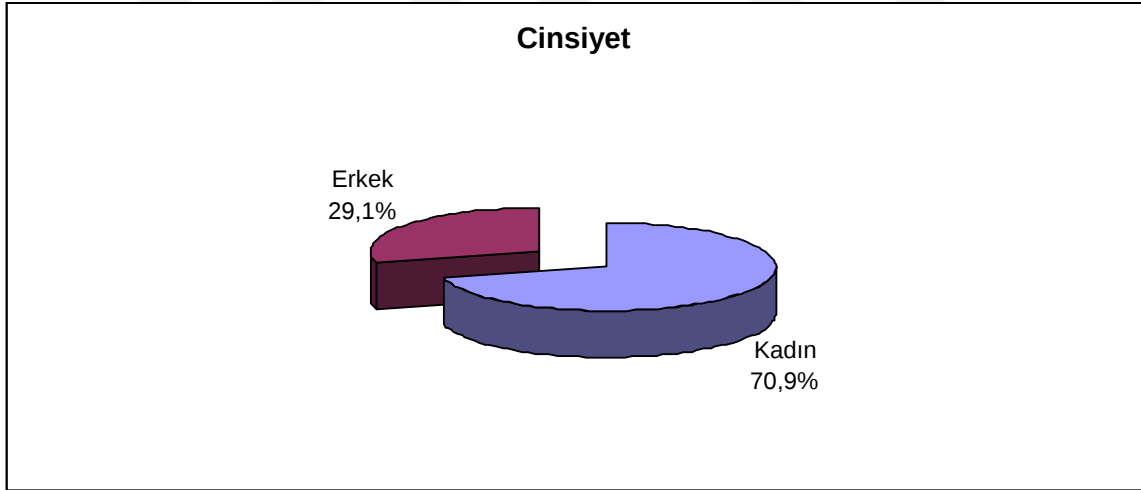
6. BULGULAR

Çalışma 2005-2010 yılları arasında S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde meningiom tanısı ile opere edilmiş, çalışma parametrelerine uygun 79 olgu ile yapılmıştır.

Olguların yaşları 23 ile 78 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $52,96 \pm 12,48$ yıldır. Olguların 56'sı (%70,9) kadın, 23'ü (%29,1) erkektir.

Tablo 9: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		Min-Max	Ort $\pm$ SS
Yaş		23-78	52,96 $\pm$ 12,48
		n	%
Cinsiyet	Kadın	56	70,9
	Erkek	23	29,1

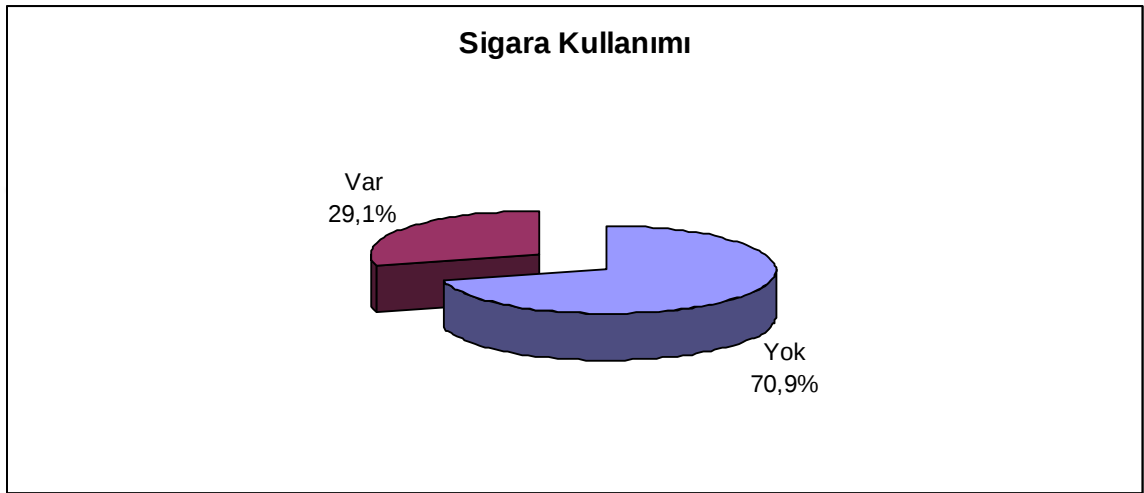


Şekil 16: Cinsiyet dağılımı

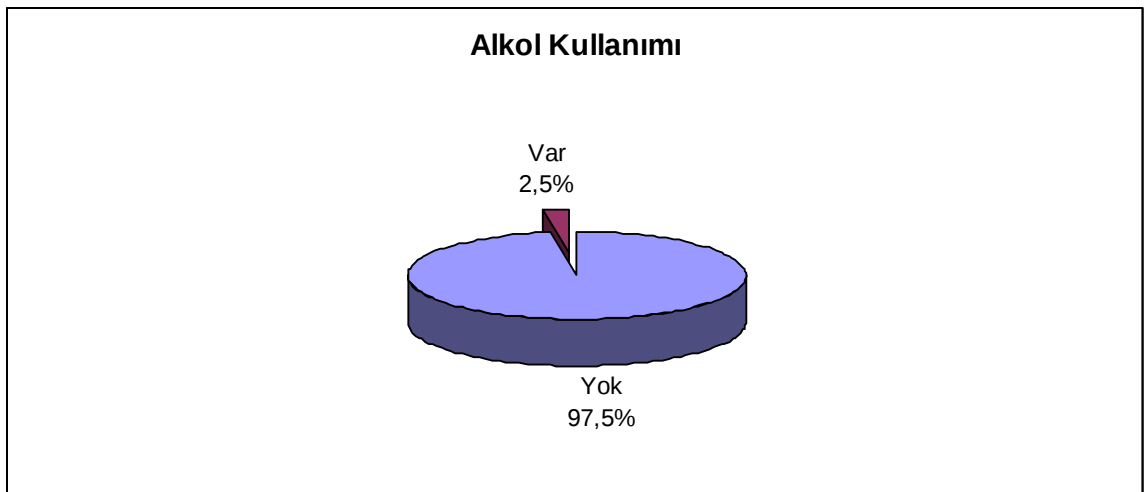
Olguların 23'ü (%29,1) kullanmakta iken, 56'sı (%70,9) sigara kullanmamaktadır. Olguların 2'si (%2,5) kullanmakta iken, 77'si (%97,5) alkol kullanmamaktadır.

Tablo 10: Sigara ve alkol kullanımı dağılımı

		n	%
Sigara	Yok	56	70,9
	Var	23	29,1
Alkol	Yok	77	97,5
	Var	2	2,5



Şekil 17: Sigara kullanım dağılımı

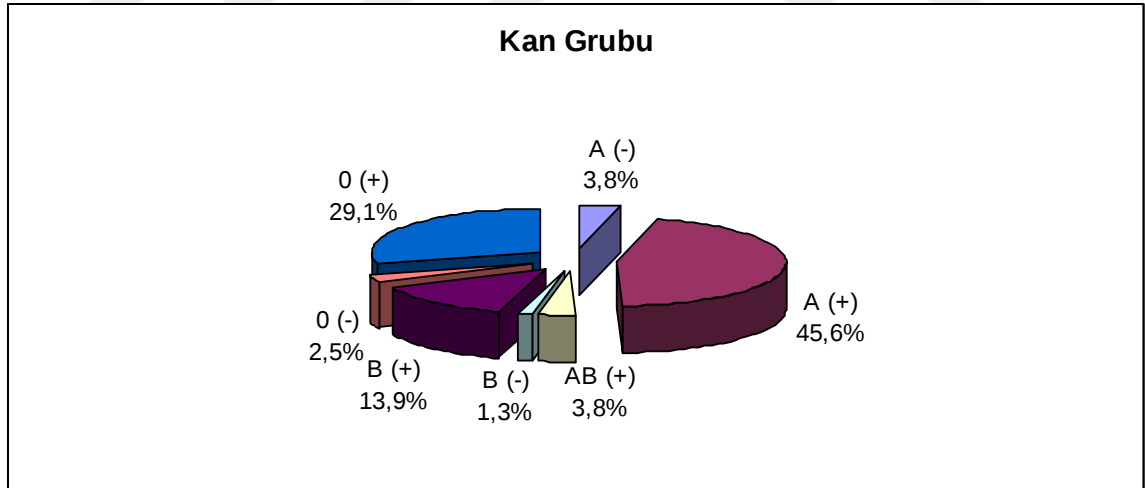


Şekil 18: Alkol kullanım dağılımı

Olguların 3'ü için (%3,8) kan grubu A (-); 36'sının (%45,6) A (+); 3'ünün (%3,8) AB (+); 1'inin (%1,3) B (-); 11'inin (%13,9) B (+); 2'sinin (%2,5) 0 (-); 23'ünün (%29,1) 0 (+) olduğu saptandı.

Tablo 11: Olguların kan gruplarına göre dağılımı

Kan Grubu	n	%
A (-)	3	3,8
A (+)	36	45,6
AB (+)	3	3,8
B (-)	1	1,3
B (+)	11	13,9
0 (-)	2	2,5
0 (+)	23	29,1

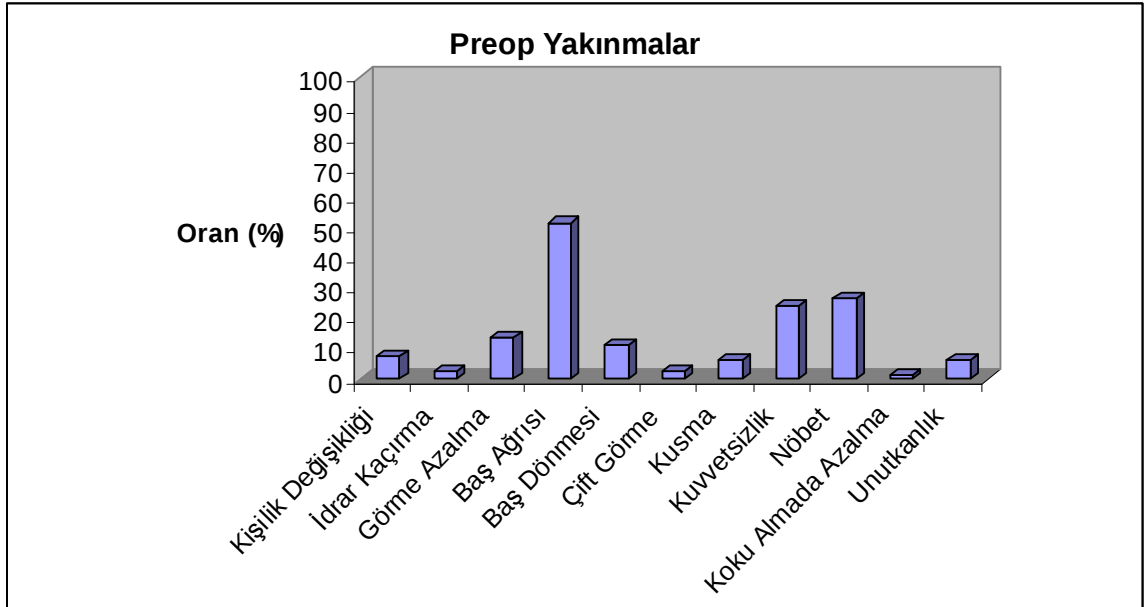


Şekil 19: Kan grubu dağılımı

Preop yakınmalar incelendiğinde; 41 hastada (%51.9) baş ağrısı, 21 hastada (%26.6) epileptik nöbet, 19 hastada (%24.1) kuvvetsizlik, 11 hastada (%13.9) görmede azalma saptandı. Diğer yakınmaların dağılımı Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Preop yakınmaların dağılımı

Preop Yakınma	n	%
Kişilik Değişikliği	6	7,6
İdrar Kaçırma	2	2,5
Görme Azalma	11	13,9
Baş Ağrısı	41	51,9
Baş Dönmesi	9	11,4
Çift Görme	2	2,5
Kusma	5	6,3
Kuvvetsizlik	19	24,1
Nöbet	21	26,6
Koku Almada Azalma	1	1,3
Unutkanlık	5	6,3

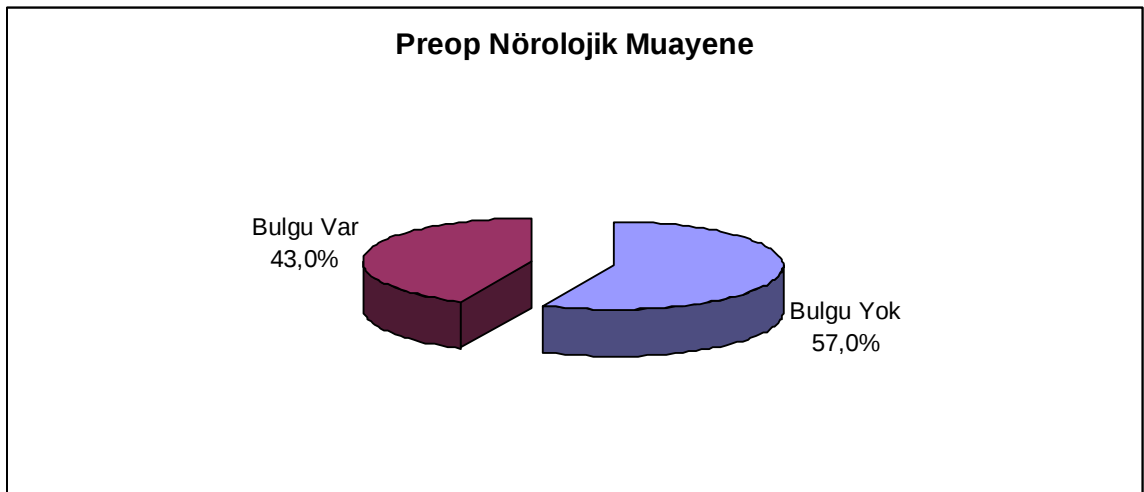


Şekil 20: Preop yakınma dağılımı

Olguların 45'inde (%57) preop nörolojik muayene bulgusu görülmemekte iken, 34'ünde (%43) görüldüğü saptandı. Preop nörolojik muayene bulgusu görülen olgularda %41,2 (n=14) oranla en fazla hemiparezi tespit edildi, bunu %29,4 (n=10) oranla vizyonda azalmanın takip ettiği görüldü. Diğer preoperatif nörolojik muayene bulguları Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13: Preop Nörolojik Muayene Dağılımı

Preop Nörolojik Muayene	n	%
Bulgu Yok	45	57
Bulgu Var	34	43
Anosmi	1	2,9
Ataksi	1	2,9
Dezoryantasyon, Hemiparezi	1	2,9
Diplopi	1	2,9
Diplopi, Sol Fasyal Parezi	1	2,9
Fasyal Parezi, Hemiparezi	2	5,9
Hemiparezi	14	41,2
Monoparezi	1	2,9
Monoparezi, Fasyal Parezi	1	2,9
Oftalmopleji; Hemiparezi	1	2,9
Vizyonda Azalma	10	29,4

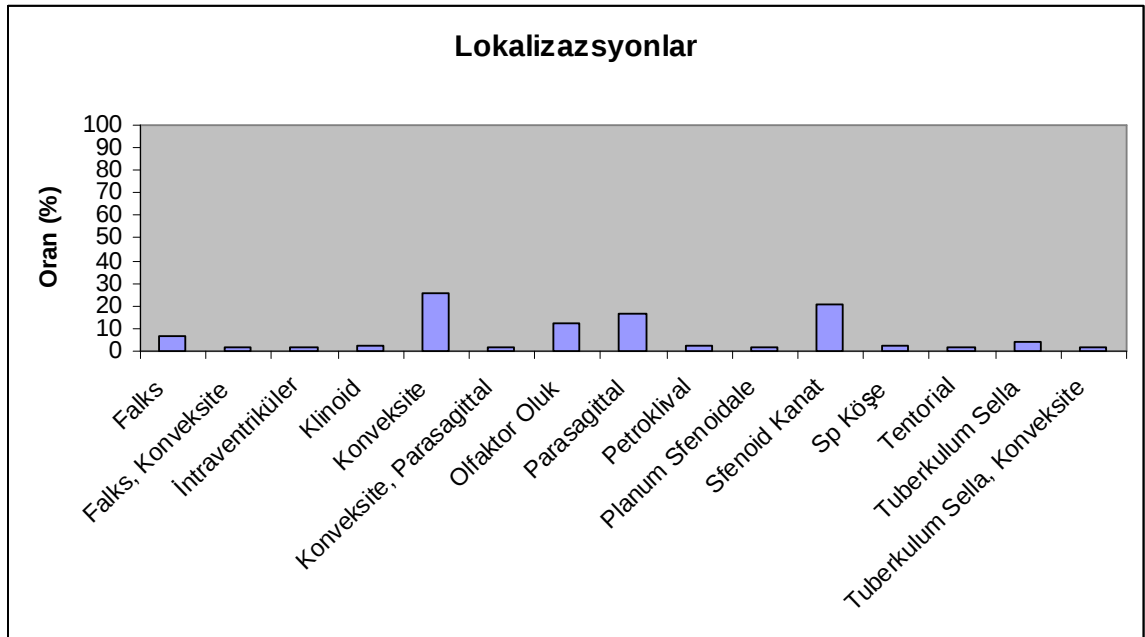


Şekil 21: Preop nörolojik muayene dağılımı

Tümör lokalizasyonlar incelendiğinde; 20 (%25,3) olgunun konveksite, 16 (%20,3) olgunun Sfenoid Kanat lokalizasyonlu olduğu görüldü. Diğer lokalizasyonların dağılımı Tablo 14’te gösterilmiştir. Üç olguda multiple lokalizasyon görüldü.

Tablo 14: Lokalizasyonlara göre dağılımlar

Lokalizasyon	n	%
Falks	5	6,3
Falks, Konveksite	1	1,3
İntraventriküler	1	1,3
Klinoid	2	2,5
Konveksite	20	25,3
Konveksite, Parasagittal	1	1,3
Olfaktor Oluk	10	12,7
Parasagittal	13	16,5
Petroklival	2	2,5
Planum Sfenoidale	1	1,3
Sfenoid Kanat	16	20,3
Sp Köşe	2	2,5
Tentorial	1	1,3
Tuberkulum Sella	3	3,8
Tuberkulum Sella, Konveksite	1	1,3



Şekil 22: Lokalizasyon dağılımı

Yaşargil tümör lokalizasyonları incelendiğinde; 21 (%26,6) meningiomin dorsal, paramedian, konveksite yerleşimli, 16 (%20,3;) meningiomin ise dorsal, paramedian, sfenoid kanat lokalizasyonlu olduğu saptandı. Diğer lokalizasyonların dağılımı Tablo 15’te gösterilmiştir.

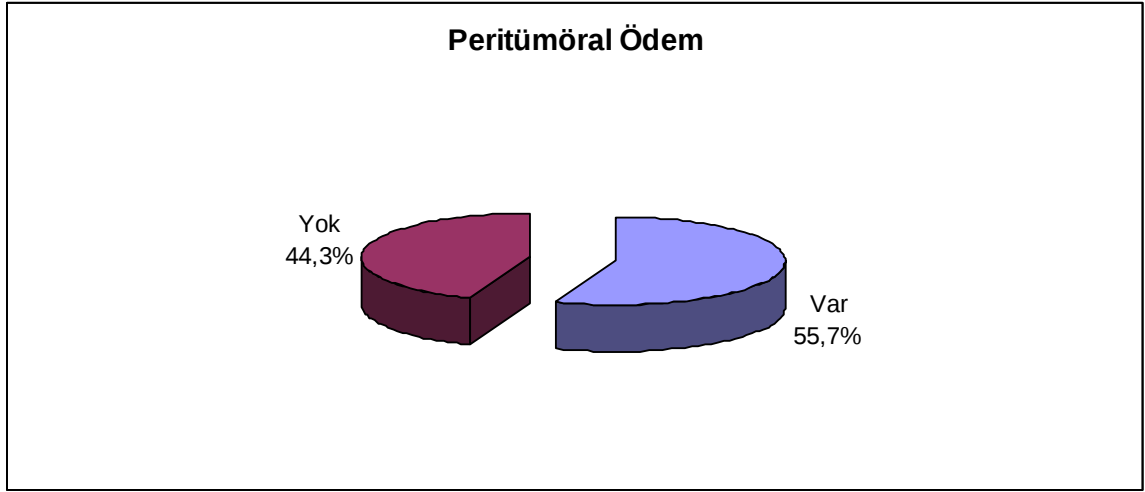
Tablo 15: Lokalizasyon Yaşargil dağılımı

Lokalizasyon Yaşargil	n	%
Bazal, Orta Hat, Klinoidal	2	2,5
Bazal, Orta Hat, Klival	1	1,3
Bazal, Orta Hat, Olfaktor Oluk	10	12,7
Bazal, Orta Hat, Petroklival	1	1,3
Bazal, Orta Hat, Planum Sfenoidale	1	1,3
Bazal, Orta Hat, Tuberkulum Sella	3	3,8
Bazal, Paramedian, Sfenoid Kanat	16	20,3
Bazal, Paramedian, Sp Köşe	1	1,3
Dorsal, Paramedian, Konveksite	21	26,6
Dorsal, Paramedian, Konveksite, Parasagittal	1	1,3
Dorsal, Parasagitta	12	15,2
Dorsal, Sağ Serebellar, Paramedian	1	1,3
Fissural, Falsian	5	6,3
Fissural, Sol Tentoryal Meningiom	1	1,3
İntraventriküler, Lateral Ventrikül	1	1,3
Sol Frontal Falsian, Sol Frontal Konveksite	1	1,3
Tuberculum Sella, Konveksite	1	1,3

Olguların 44’ünde (%55,7) peritümöral ödem görülmekte iken; 35’inde (%44,3) görülmedi.

Tablo 16: Peritümöral Ödem Dağılımı

	n	%
Peritümöral Ödem	Var	44
	Yok	35



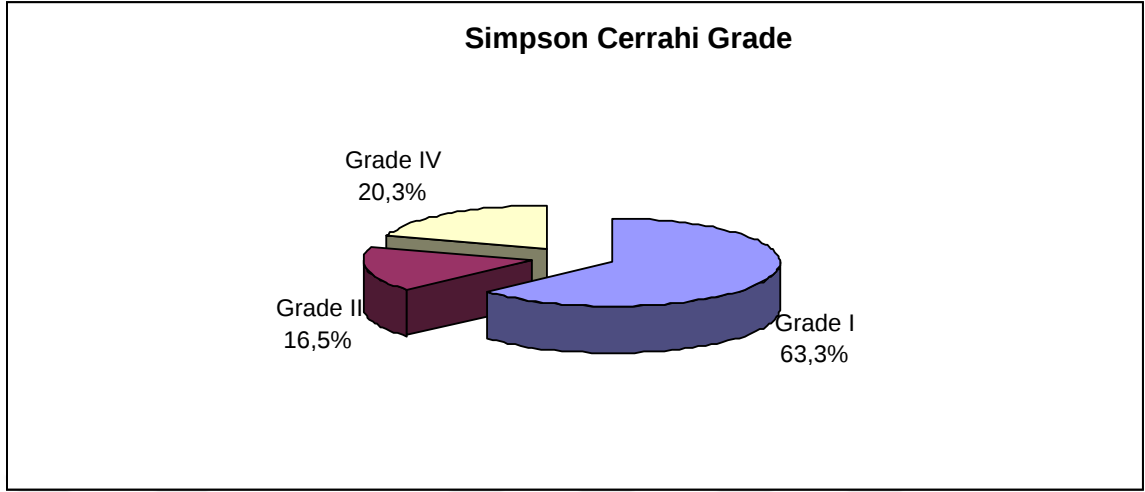
Şekil 23: Peritümöral ödem dağılımı

Simpson cerrahi derecelendirmesi sonucunda; 50 (%63,3) olguda Grade I; 13 (%16,5) olguda Grade II; 16 (%20,3) olguda Grade IV cerrahi uygulandığı görüldü.

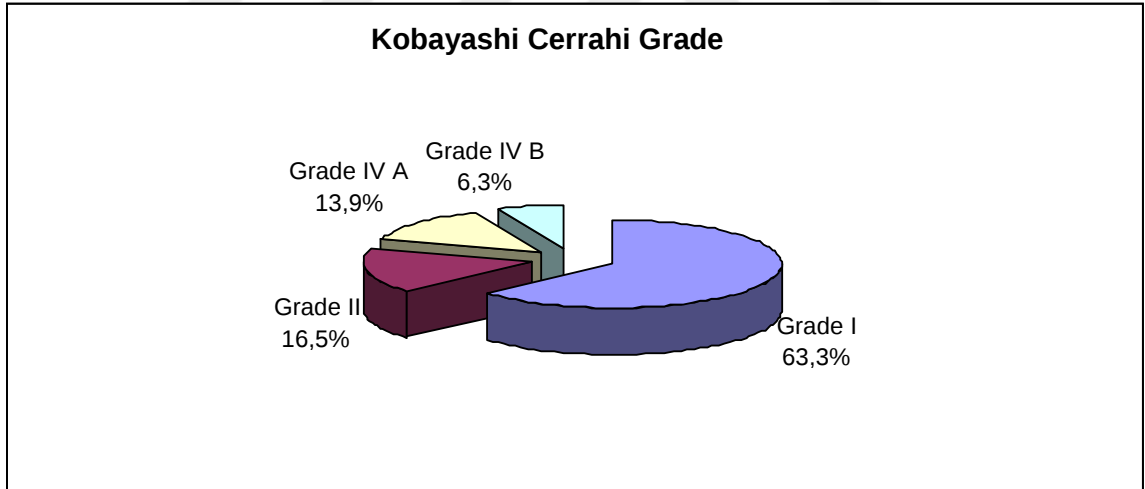
Kobayashi cerrahi derecelendirmesi sonucunda; 50 (%63,3) olguda Grade I; 13 (%16,5) olguda Grade II; 11 (%13,9) olguda Grade IV A; 5 (%6,3) olguda ise Grade IV B cerrahi uygulandığı görüldü.

Tablo 17: Cerrahi sınıflamalar

		n	%
Simpson Grade	Grade I	50	63,3
	Grade II	13	16,5
	Grade IV	16	20,3
Kobayashi Grade	Grade I	50	63,3
	Grade II	13	16,5
	Grade IV A	11	13,9
	Grade IV B	5	6,3



Şekil 24: Simpson cerrahi grade sınıflaması dağılımı

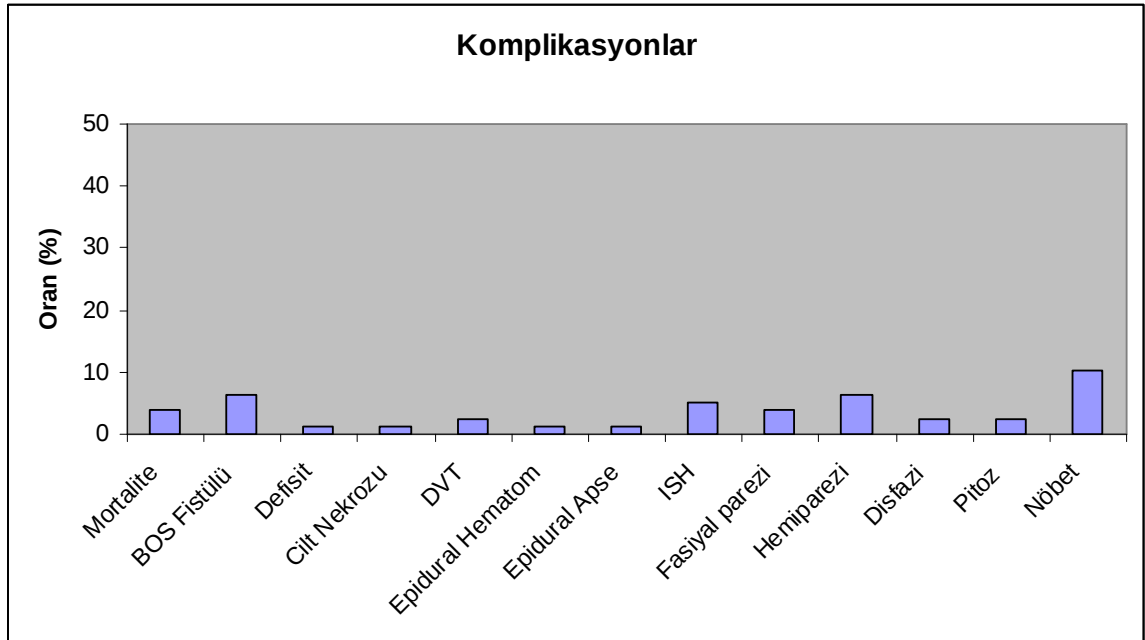


Şekil 25: Kobayashi cerrahi grade sınıflaması dağılımı

Komplikasyonlar incelendiğinde; postoperatif 8 (%10,1) hastada epileptik nöbet, 5 (%6,3) hastada BOS fistülü ve 5'inde de (%6,3) hemiparezi saptandı. Diğer komplikasyonların dağılımı Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18: Komplikasyon dağılımı

Komplikasyon	n	%
Mortalite	3	3,8
BOS Fistülü	5	6,3
Defisit	1	1,3
Cilt Nekrozu	1	1,3
DVT	2	2,5
Epidural Hematom	1	1,3
Epidural Apse	1	1,3
ISH	4	5,1
Fasiyal parezi	3	3,8
Hemiparezi	5	6,3
Disfazi	2	2,5
Pitoz	2	2,5
Nöbet	8	10,1

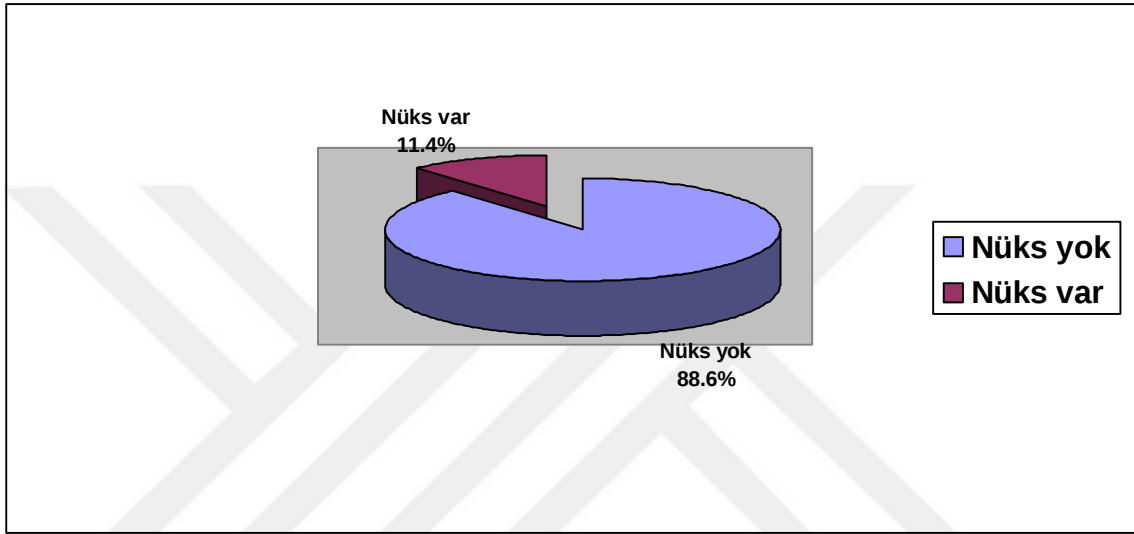


Şekil 26: Komplikasyon dağılımı

Olguların 9’unda (%11,4) nüks görülmekte olup; 70’inde (%88,6) ise görülmedi.

Tablo 19: Nüks Dağılımı

		n	%
Nüks	Var	9	11,4
	Yok	70	88,6

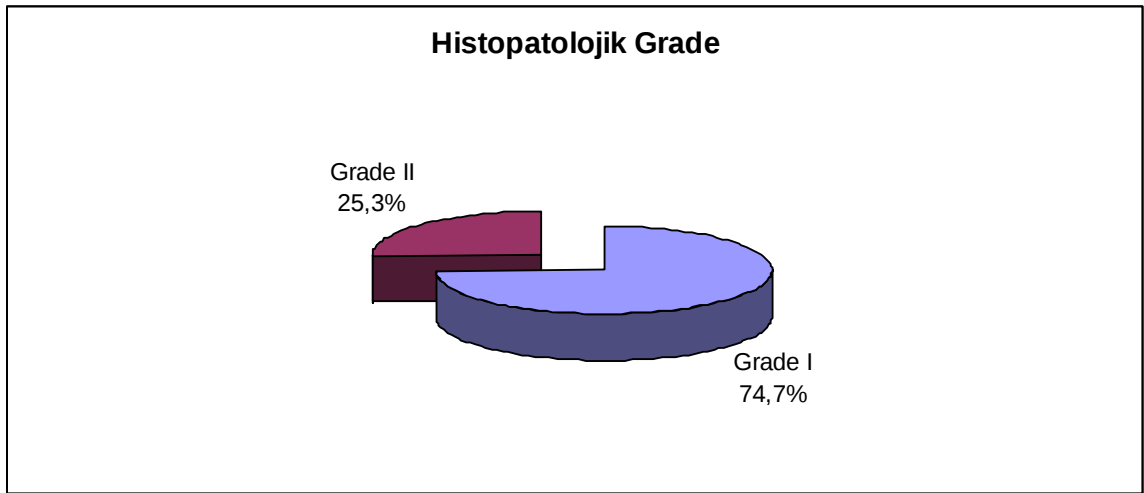


Şekil 27: Nüks dağılımı

Olguların histopatolojik grade’i incelendiğinde; 59 (%74,7) olgunun grade I; 20 (%25,3) olgunun grade II olduğu görüldü.

Tablo 20: Histopatolojik grade dağılımı

		n	%
Histopatolojik Grade	Grade I	59	74,7
	Grade II	20	25,3

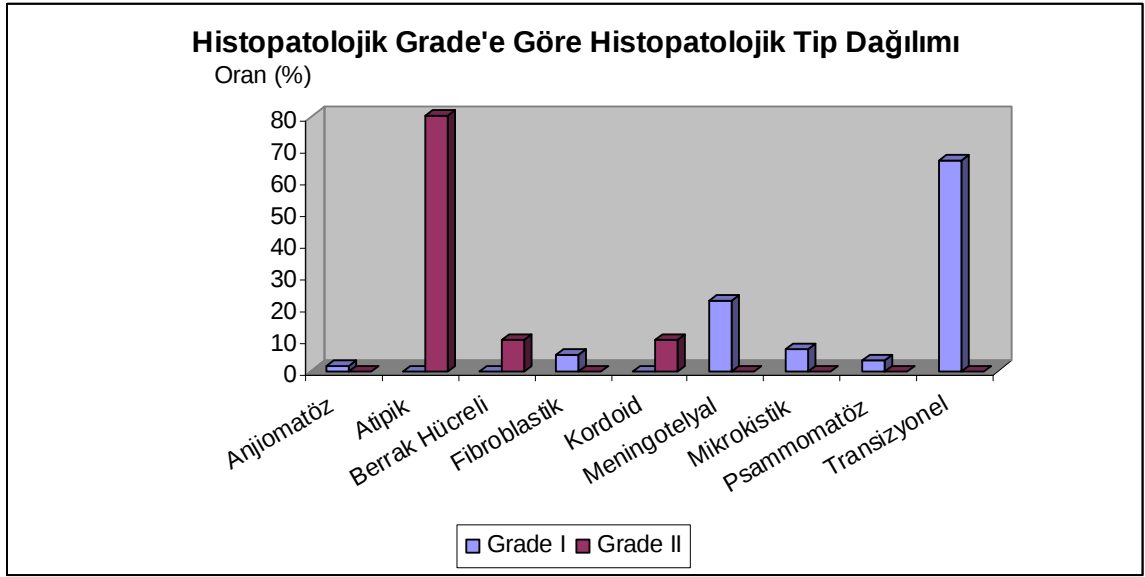


Şekil 28: Histopatolojik grade dağılımı

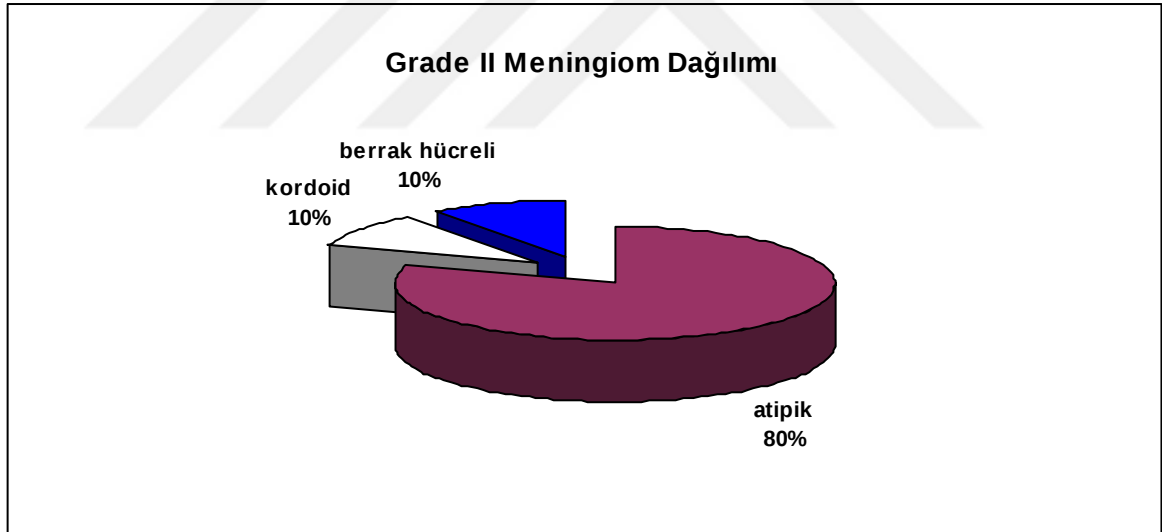
Histopatolojik tipler incelendiğinde; 39 (%49,4) olgu ile transizyonel alt tipe en fazla oranda rastlandı; bunu 16 (%20,3) olgu ile atipik meningiomların takip ettiği görüldü. Grade II meningiomların 16'sını (%80) atipik, 2'sini (%10) kordoid, 2'sini (%10) berrak hücreli meningiomların oluşturduğu saptandı. Diğer histopatolojik alt tiplerin dağılımı Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: Histopatolojik Tip dağılımı

Histopatolojik Tip	Grade 1; n (%)	Grade 2; n (%)	Total; n (%)
Anjiomatöz	1 (%1,7)	0 (%0)	1 (%1,3)
Atipik	0 (%0)	16 (%80)	16 (%20,3)
Berrak Hücreli	0 (%0)	2 (%10)	2 (%2,5)
Fibroblastik	3 (%5,1)	0 (%0)	3 (%3,8)
Kordoid	0 (%0)	2 (%10)	2 (%2,5)
Meningotelyal	13 (%22)	0 (%0)	13 (%16,5)
Mikrokistik	1 (%7,1)	0 (%0)	1 (%1,3)
Psammomatöz	2 (%3,4)	0 (%0)	2 (%2,5)
Transizyonel	39 (%66,1)	0 (%0)	39 (%49,4)
Toplam	59 (%100)	20 (%100)	79 (%100)



Şekil 29: Histopatolojik tip dağılımı



Şekil 30: Grade II meningiom olgularının dağılımı

NÜKSE GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Sipmson cerrahi grade ve Kobayashi cerrahi grade ile nüks görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0,05$).

Tablo 22: Nükse göre cerrahi sınıflamaların değerlendirmeleri

		Nüks		<i>p</i>
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Simpson Grade	Grade I	4 (%44,4)	46 (%65,7)	0,442
	Grade II	2 (%22,2)	11 (%15,7)	
	Grade IV	3 (%33,3)	13 (%18,6)	
Kobayashi Grade	Grade I	4 (%44,4)	46 (%65,7)	0,649
	Grade II	2 (%22,2)	11 (%15,7)	
	Grade IV A	2 (%22,2)	9 (%12,9)	
	Grade IV B	1 (%11,1)	4 (%5,7)	

HİSTOPATOLOJİK GRADE DEĞERLENDİRMELERİ

Histopatolojik grade ile tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$).

Tablo 23: Histopatolojik Grade göre lokalizasyonların

Lokalizasyon	Histopatolojik Grade		<i>p</i>
	Grade I	Grade II	
	n (%)	n (%)	
Falks	4 (%6,8)	2 (%10)	0,640
İntraventriküler	0 (%0)	1 (%5)	0,253
Klinoid	1 (%1,7)	1 (%5)	0,445
Konveksite	16 (%27,1)	7 (%35)	0,573
Olfaktor Oluk	8 (%13,6)	2 (%10)	0,679
Parasagittal	10 (%16,9)	4 (%20)	0,744
Petroklival	1 (%1,7)	1 (%5)	0,445
Planum Sfenoidale	1 (%1,7)	0 (%0)	1,000
Sfenoid Kanat	12 (%20,3)	4 (%20)	0,974
Sp Köşe	2 (%3,4)	0 (%0)	1,000
Tentorial	1 (%1,7)	0 (%0)	1,000
Tuberkulum Sella	4 (%6,8)	0 (%0)	0,567

Histopatolojik grade ile kan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0,05$).

Tablo 24: Histopatolojik Grade'e Göre Kan Grubu

Kan Grubu	Histopatolojik Grade		<i>p</i>
	Grade I	Grade II	
	n (%)	n (%)	
A (-)	3 (%5,1)	0 (%0)	0,234
A (+)	24 (%40,7)	12 (%60)	
AB (+)	1 (%1,7)	2 (%10)	
B (-)	1 (%1,7)	0 (%0)	
B (+)	9 (%15,3)	2 (%10)	
0 (-)	2 (%3,4)	0 (%0)	
0 (+)	19 (%32,2)	4 (%20)	

Histopatolojik ile sigara kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$).

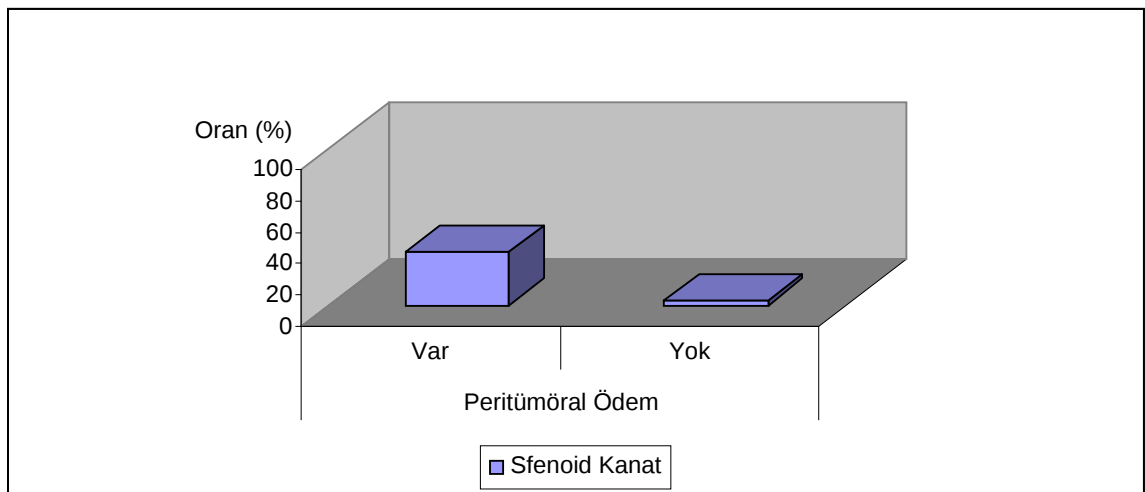
Tablo 25: Histopatolojik Grade'e Göre Sigara Kullanımı

Sigara	Histopatolojik Grade		<i>p</i>
	Grade I	Grade II	
	n (%)	n (%)	
Var	18 (%30,5)	5 (%25)	0,639
Yok	41 (%69,5)	15 (%75)	

Sfenoid kanat yerleşimli meningiom olguları ile peritümöral ödem varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. ($p<0,01$); peritümöral ödem görülen olguların 15'i (%34), sfenoid kanat yerleşimlidir. Falks, konveksite, intraventriküler, klinoid, olfaktor oluk, parasagittal, petroklival, planum sfenoidale, serebellopontin köşe, tentorial, tuberkulum sella lokalizasyonlu meningiomlar ile peritümöral ödem varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$).

Tablo 26: Peritümöral Ödem ile Lokalizasyonların ilişkisi

Lokalizasyon	Peritümöral Ödem		<i>p</i>
	Var	Yok	
	n (%)	n (%)	
Falks	2 (%4,5)	4 (%11,4)	0,398
İntraventriküler	1 (%2,3)	0 (%0)	1,000
Klinoid	1 (%2,3)	1 (%2,9)	1,000
Konveksite	15 (%34,1)	8 (%22,9)	0,275
Olfaktor Oluk	4 (%9,1)	6 (%17,1)	0,285
Parasagittal	7 (%15,9)	7 (%20)	0,636
Petroklival	0 (%0)	2 (%5,7)	0,193
Planum Sfenoidale	0 (%0)	1 (%2,9)	0,450
Sfenoid Kanat	15 (%34,1)	1 (%2,9)	0,001**
Sp Köşe	0 (%0)	2 (%5,7)	0,193
Tentorial	1 (%2,3)	0 (%0)	1,000
Tuberkulum Sella	1 (%2,3)	3 (%8,6)	0,317



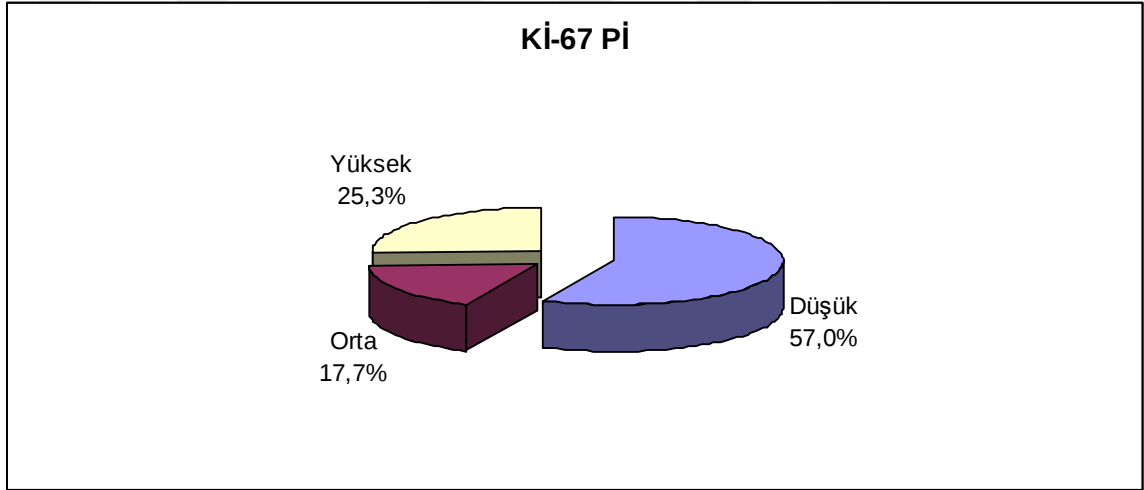
Şekil 31: Sfenoid kanat yerleşimli tümörlerde Peritümöral ödem dağılımı

Kİ-67 Pİ DERECEŚİNE İLİŐKİN DEĞERLENDİRMELER

Olguların 45'inde (%57) Kİ-67 Pİ derecesi düşük; 14'ünde (%17,7) orta; 20'sinde (%25,3) ise yüksektir.

Tablo 27: Ki-67 Proliferasyon indeksi derecelendirmesinin dağılımı

		n	%
Kİ-67 Pİ	Düşük	45	57
	Orta	14	17,7
	Yüksek	20	25,3



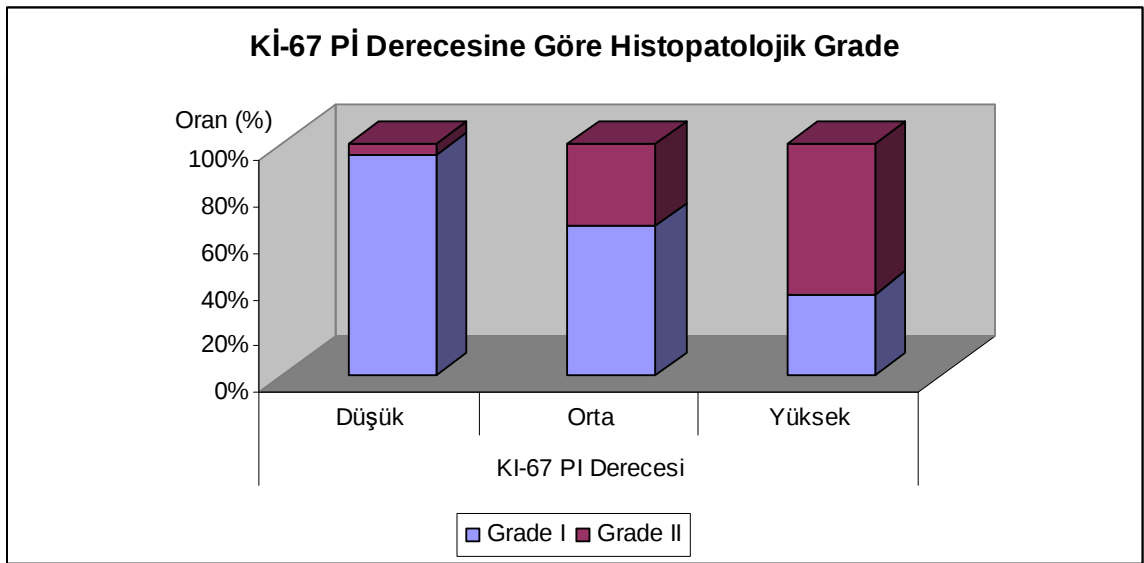
Şekil 32: Kİ-67 Pİ dağılımı

Kİ-67 Pİ derecesine ile histopatolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü. ($p < 0,01$); grade I olgularda düşük derecede Kİ-67 Pİ oranının; grade II olgularda ise yüksek derecede Kİ-67 Pİ oranının daha fazla olduğu saptandı.

Kİ-67 Pİ derecesine göre nüks olgular arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p > 0,05$). Orta ve yüksek K-67 PI dereceli olgularda nüks görülme oranının daha fazla olduğu saptandı.

Tablo 28: Ki-67 Proliferasyon İndeksine Göre Histopatolojik Grade ve Nüks Değerlendirmesi

		KI-67 PI Derecesi			p
		Düşük	Orta	Yüksek	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Histopatolojik Grade	Grade I	43 (%95,6)	9 (%64,3)	7 (%35)	0,001**
	Grade II	2 (%4,4)	5 (%35,7)	13 (%65)	
Nüks		2 (%4,4)	3 (%21,4)	4 (%20)	0,081



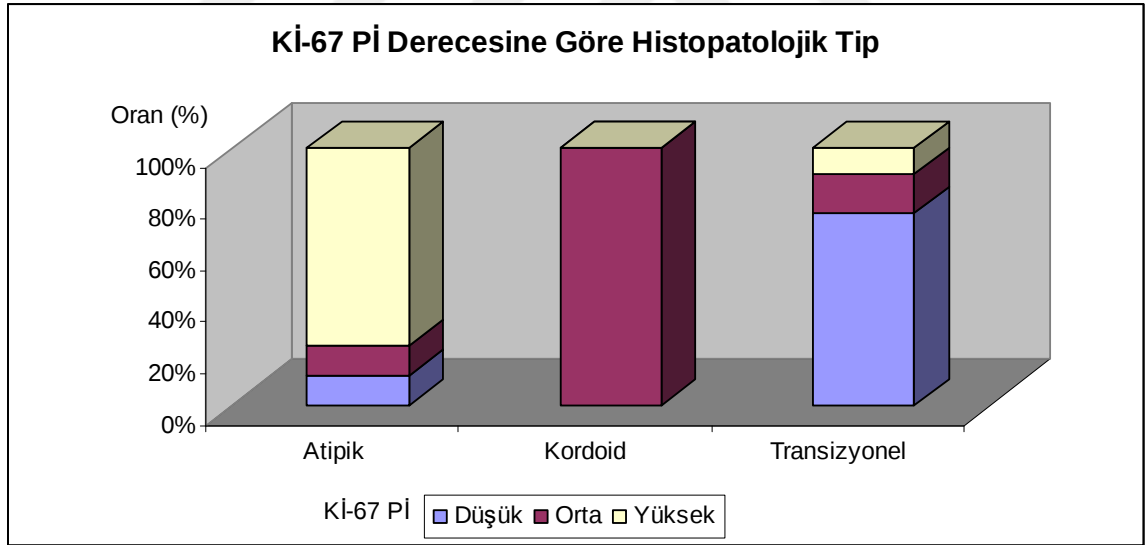
Şekil 33: Kİ-67 Pİ derecesine göre histopatolojik grade dağılımı

Kİ-67 Pİ derecesi ile atipik meningiomlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,01$); yüksek derece Kİ-67 Pİ değerine sahip olguların 12'si (%60) atipik meningiomdur. Kordoid meningiomlu 2 hastada Kİ-67 Pİ derecesi orta olarak saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,01$). Düşük derecede Kİ-67 Pİ ile transizyonel tip meningiomlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. ($p < 0,01$); düşük derece Kİ-67 Pİ değerine sahip olguların 29'nun (%64,4) transizyonel meningiom olduğu görüldü.

Anjiomatöz, berrak hücreli, fibroblastik, meningotelyal, mikrokistik, psammomatöz alt tiplere ile Kİ-67 Pİ derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p > 0,05$).

Tablo 29: Ki-67 Proliferasyon İndeksine Göre Histopatolojik Alt Tip

Histopatolojik Tip	KI-67 PI Derecesi			p
	Düşük	Orta	Yüksek	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Anjiomatöz	1 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	0,682
Atipik	2 (%4,4)	2 (%14,3)	12 (%60)	0,001**
Berrak Hücreli	0 (%0)	1 (%7,1)	1 (%5)	0,238
Fibroblastik	2 (%4,4)	0 (%0)	1 (%5)	0,711
Kordoid	0 (%0)	2 (%14,3)	0 (%0)	0,009**
Meningotelyal	8 (%17,8)	3 (%21,4)	2 (%10)	0,633
Mikrokistik	1 (%2,2)	0 (%0)	0 (%0)	0,688
Psammomatöz	2 (%4,4)	0 (%0)	0 (%0)	0,461
Transizyonel	29 (%64,4)	6 (%42,9)	4 (%20)	0,004**

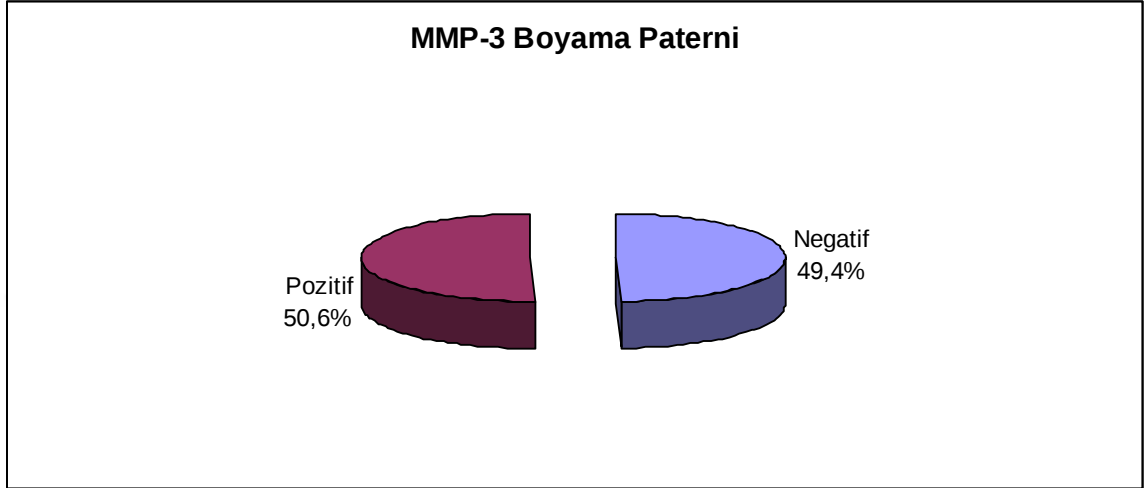
**Şekil 34: Kİ-67 Pİ derecesine göre histopatolojik tip dağılımı**

MMP-3 BOYANMA PATERNİNE İLİŞKİN DEĞERLENDİRMELER

Olguların 39'unda (%49,4) MMP-3 boyanma paterninin negatif olduğu; 40 (%50,6) olguda ise pozitif olduğu görüldü.

Tablo 30: MMP-3 Boyanma Paterni Dağılımı

		n	%
MMP-3	Negatif	39	49,4
	Pozitif	40	50,6

**Şekil 35: MMP-3 boyanma paterni dağılımı**

MMP-3 boyanma paterni pozitif olan olgularda nüks ve peritümöral ödem oranlarının daha fazla olduğu saptansa da, istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$)

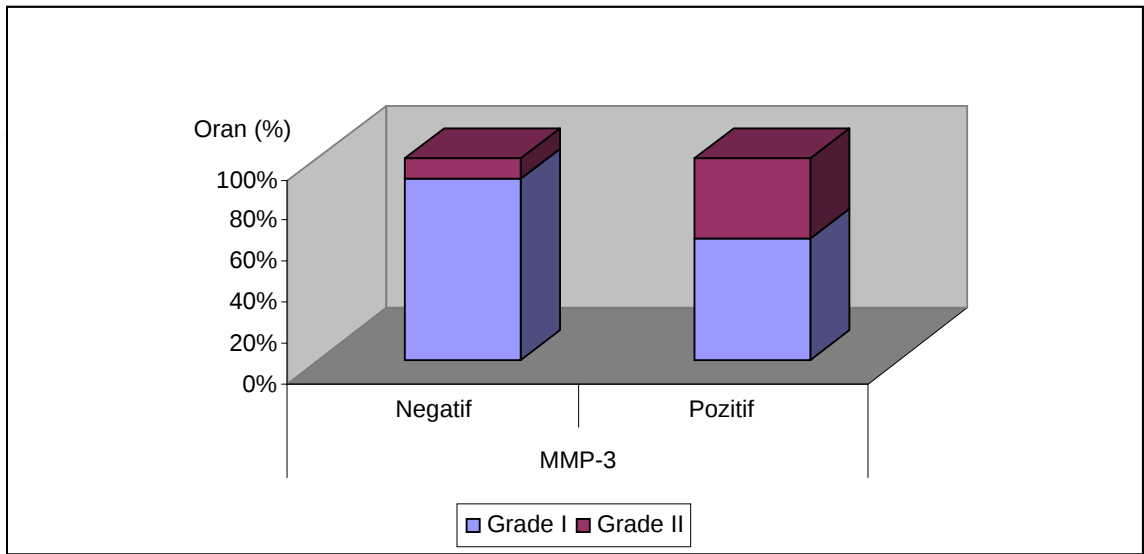
Tablo 31: MMP-3 Boyanma Paternine Göre Nüks ve Peritümöral Ödem

	MMP-3		p
	Negatif	Pozitif	
	n (%)	n (%)	
Nüks	4 (%10,3)	5 (%12,5)	1,000
Peritümöral Ödem	18 (%46,2)	26 (%65)	0,092

MMP-3 boyanma paterni pozitifliği ile histopatolojik grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. ($p<0,01$); grade II meningiomlarda MMP-3 boyanma pozitifliğinin anlamlı oranda (%80) yüksek olduğu görüldü. MMP-3 boyanma paterni pozitif olan olguların 24'ünün (%60) grade I, 16'sının (%40) grade II olduğu saptandı.

Tablo 32: MMP-3 boyama paternine göre histopatolojik grade dağılımı

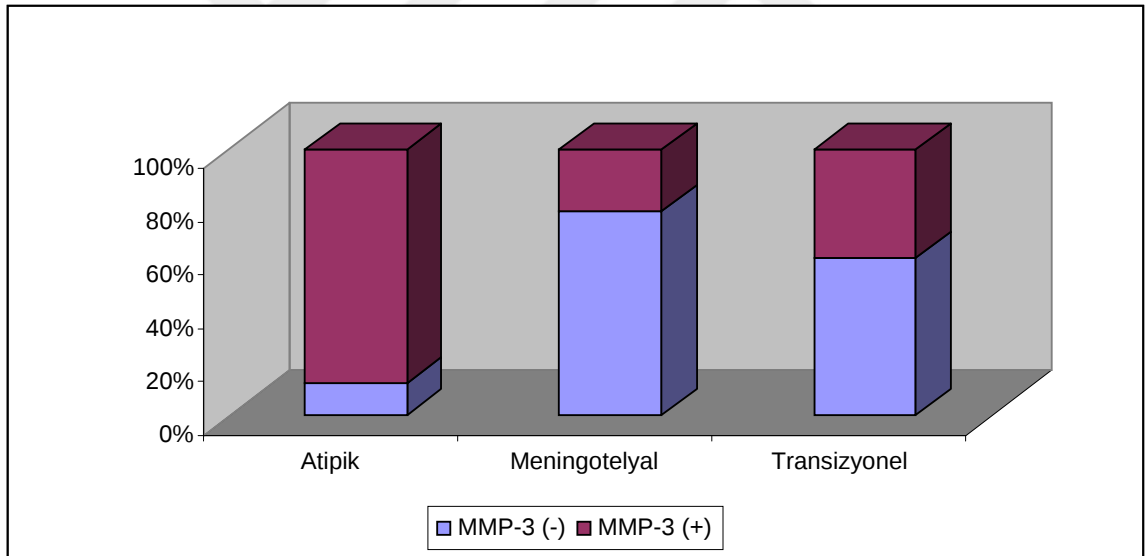
		MMP-3		<i>p</i>
		Negatif	Pozitif	
		n (%)	n (%)	
Histopatolojik	Grade I	35 (%89,7)	24 (%60)	0,002**
Grade	Grade II	4 (%10,3)	16 (%40)	

**Şekil 36: MMP-3 boyama paternine göre histopatolojik grade dağılımı**

MMP-3 boyanma paterni pozitifliği ile atipik meningiomlar arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0,05$). MMP-3 boyanma paterni pozitif olan 14 (%35) olgunun atipik meningiom olduğu saptandı. Transizyonel ve meningotelyal meningiomlar ile MMP-3 boyanma paterni negatifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,01$). MMP-3 negatif 10 hastanın (%25) meningotelyal, 23 hastanın (%59) ise transizyonel meningiom olduğu görüldü. Anjiomatöz, berrak hücreli, fibroblastik, kordoid, mikrokistik, psammomatöz alt tiplere ile MMP-3 boyanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. ($p > 0,05$).

Tablo 33: Histopatolojik alt tiplere göre MMP-3 Boyanma paterni

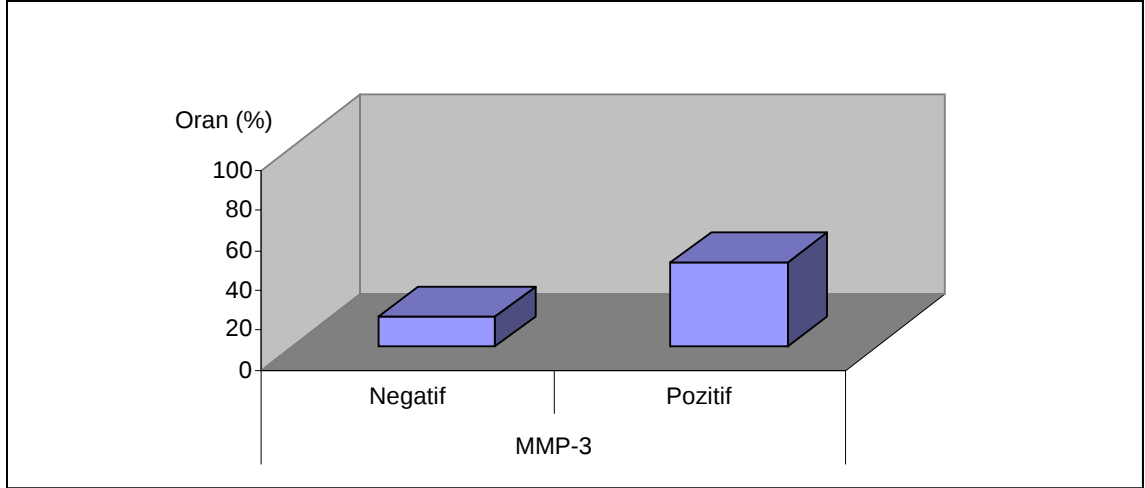
Histopatolojik tip	MMP-3		p
	Negatif	Pozitif	
	n (%)	n (%)	
Anjiomatöz	1 (%2,6)	0 (%)	0,494
Atipik	2 (%5,1)	14 (%35)	0,001**
Berrak Hücreli	1 (%2,6)	1 (%2,5)	1,000
Fibroblastik	1 (%2,6)	2 (%5)	1,000
Kordoid	1 (%2,6)	1 (%2,5)	1,000
Meningotelyal	10 (%25,6)	3 (%7,5)	0,030*
Mikrokistik	0 (%0)	1 (%2,5)	1,000
Psammomatöz	0 (%0)	2 (%5)	0,494
Transizyonel	23 (%59)	16 (%40)	0,034*

**Şekil 37: MMP-3 boyanma paternine göre histopatolojik tip dağılımı**

Konveksite ve sfenoid kanat yerleşimli meningiomlar ile MMP-3 boyanma paterni pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. ($p<0,01$). MMP-3 boyanma paterni pozitif meningiomların 17'si (%42.5) konveksite yerleşimli, 8'i (%20) sfenoid kanat lokalizasyonlu idi. Fals, intraventriküler, klinoid, olfaktor oluk, parasagittal, petroklival, planum sfenoidale, serebellopontin köşe, tentorial, tuberkulum sella lokalizasyonlu meningiomlar ile MMP-3 boyanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p>0,05$).

Tablo 34: Tümör lokalizasyonuna göre MMP-3 boyanma paterni

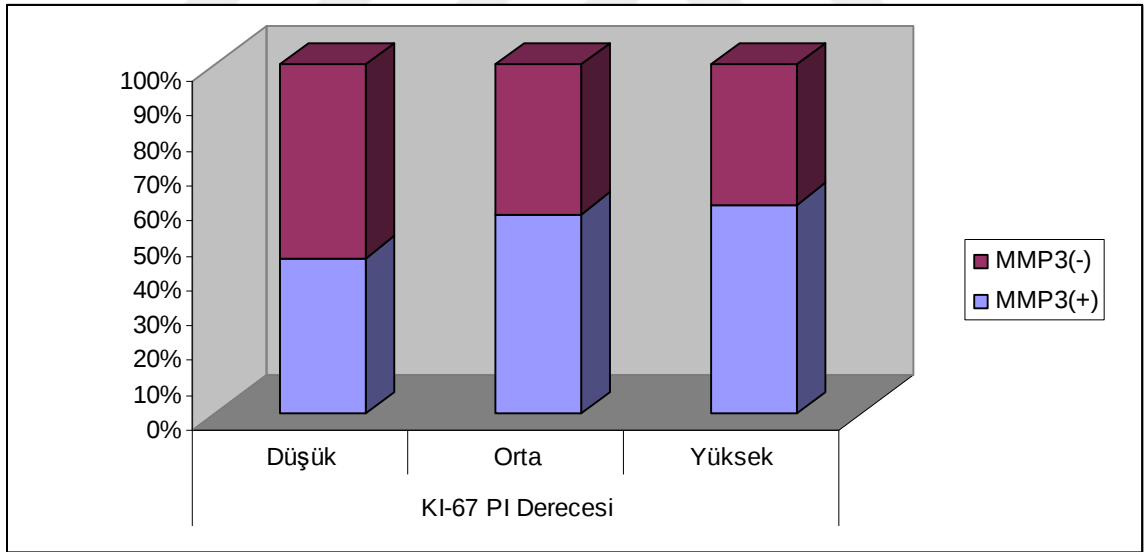
Lokalizasyon	MMP-3		p
	Negatif	Pozitif	
	n (%)	n (%)	
Falks	3 (%7,7)	3 (%7,5)	1,000
İntraventriküler	0 (%0)	1 (%2,5)	1,000
Klinoid	0 (%0)	2 (%5)	0,494
Konveksite	6 (%15,4)	17 (%42,5)	0,008**
Olfaktor Oluk	6 (%15,4)	4 (%10)	0,472
Parasagittal	8 (%20,5)	6 (%15)	0,521
Petroklival	2 (%5,1)	0 (%0)	0,241
Planum Sfenoidale	1 (%2,6)	0 (%0)	0,494
Sfenoid Kanat	8 (%20,5)	8 (%20)	0,955
Sp Köşe	2 (%5,1)	0 (%0)	0,241
Tentorial	0 (%0)	1 (%2,5)	1,000
Tuberkulum Sella	4 (%10,3)	0 (%0)	0,055

**Şekil 38: Konveksite meningiomlarında MMP-3 boyama paterni dağılımı**

Kİ-67-PI derecesi yüksek 20 olgunun, 12'sinde (%60) MMP-3 pozitif, 8'inde (%40) negatif bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$). Orta ve düşük dereceli Ki-67 PI değerlerine sahip olgular ile MMP-3 boyanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$).

Tablo 35: Ki-67 PI Derecesine Göre MMP-3 Boyanma Paterni Değerlendirmesi

		KI-67 PI Derecesi			<i>p</i>
		Düşük	Orta	Yüksek	
		n (%)	n (%)	n (%)	
MMP 3	Pozitif	20 (%44,4)	8 (%57,1)	12 (%60)	0,443
	Negatif	25 (%55,6)	6 (%42,9)	8 (%40)	



Şekil 39: Ki-67 PI Derecesine Göre MMP-3 Boyanma Paterninin Değerlendirmesi

Kan grupları ile MMP-3 boyanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p>0,05$).

Tablo 36: Kan grubu dağılımına göre MMP-3 boyanma paterni değerlendirmesi

Kan Grubu	MMP-3		<i>p</i>
	Negatif	Pozitif	
	n (%)	n (%)	
A (-)	3 (%7,7)	0 (%0)	0,112
A (+)	17 (%43,6)	19 (%47,5)	
AB (+)	0 (%0)	3 (%7,5)	
B (-)	0 (%0)	1 (%2,5)	
B (+)	7 (%17,9)	4 (%10)	
0 (-)	2 (%5,1)	0 (%0)	
0 (+)	10 (%25,6)	13 (%32,5)	

7. TARTIŞMA

Meningiomlar, geniş biyolojik, histopatolojik ve genetik özelliklere sahip olup, ensık görülen primer intrakranial tümörlerdir (55). Tarihsel süreç göz önüne alındığında, ilk olarak meningiomlarda cerrahi yaklaşımlar ve etiyolojik nedenler üzerinde durulmuş olsa da, son yıllarda teknolojik ilerlemelere paralel olarak histopatolojik, genetik ve meningiom gelişiminde etkili olan hücre içi ve dışı moleküler yapılar üzerinde durulmuştur. Genetik incelemeler sonucunda kromozomal değişiklikler ile meningiom gelişimi arasında önemli ilişki saptanmıştır (18, 224). Elektronmikroskopisinin gelişimi ve immünohistokimyasal gelişmeler sonucunda, daha önce sadece hücreler arası destek yapı fonksiyonu olduğu düşünülen ekstrasellüler dokunun, dokularda farklı kompleks reaksiyonlarda rol aldığı görülmüştür (22). Matrisian (167) MMP'lerin ekstrasellüler matriks yapısında bulunan, inaktive formda sentezlenen ve TIMPs'lar tarafından fonksiyonları inhibe edilen proteaz grubundan enzimler olduğunu tanımlamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda MMP'lerin, doku mimarisini bozup tümör büyümesinde, angiogenezde, tümör invazyonunda, apoptozda ve metastazda önemli rol aldığı saptanmıştır (74, 243, 261).

Meningiomlar, orta ve ileri yaş erişkinlerde görülen ekstra-aksiyel yerleşimli beyin tümörleri olup kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden daha fazladır (39). Cushing'in (55) 313 olguluk meningiom serisinde, 191 (%61) kadın olgu, 122 (%39) erkek olgu saptanmış, aynı çalışmada ortalama görülme yaşı 46.6 olarak bulunmuştur. Black'ın (211) 733 olguluk serisinde ise, 520 (%71) kadın, 213 (%28) erkek, ortalama görülme yaşı ise 58 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, olguların yaşları 23 ile 78 arasında değişmekte olup, 56'sı (%70.9) kadın, 23'ü (%29.1) erkek olup ortalama yaş $52,96 \pm 12,48$ olarak saptandı.

Sigara ve alkol kullanımının meningiom gelişimi üzerine etkisine yönelik yapılan çalışmalarda, sigara ve alkolün meningiom oluşumunda etkisinin olmadığı saptanmıştır (219, 240). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak sigara ve alkol kullanımının meningiom gelişimi ile ilişkisi saptanmadı.

ABO kan grupları ile meningiom ilişkisine yönelik literatür incelendiğinde, 326 olguluk bir seride 117 (%35.9) olgu ARh (+), 100 (%30.7) olgu ORh(+), 78 (%23.9) olgunun ise B Rh(+) kan grubundan olduğu saptanmıştır (170). Çalışmamızda ise

olguların 36'sı (%45.6) ARh(+), 23'ü (%29.1) ORh(+), 11'i (%13.9) B Rh(+) olduğu görüldü.

Meningiomların klinik bulguları, tümör lokalizasyonuna bağlı olarak değişiklikler göstermektedir (63, 230). Rockhill ve ark. (124) 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. Aynı çalışmadaki olguların nörolojik muayenelerinde, 64'ünde (%33.1) pareziler, 41'sinde (%21.4) vizüel defisitler, 31'inde (%16.5) hafıza kayıpları, 21'inde (%10.8) ise diğer kranial sinir bulguları saptanmıştır. Bu çalışmada 51 (%26.9) olguda ise nörolojik bulgu normal olarak bulunmuştur. 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 (165). Çalışmamızda ise 41 (%51.9) baş ağrısı, 21 (%26.6) epileptik nöbet, 19 (%13.9) görmede azalma ile başvurmuş olup, yapılan nörolojik değerlendirmede ise olguların 14'ünde (%41.2) pareziler, 10'unda (%29.4) vizüel problemler saptandı. Olguların 45'inde (%57) nörolojik bulgu saptanmadı.

Tümör lokalizasyonu klinik bulgular ve cerrahi planlama açısından önem arz etmektedir (211). Yaptığımız çalışmada olguların 20'si (%25.3) konveksite, 16'sı (%20.3) sfenoid kanat, 13'ü (%16.5) parasagittal, 10'u (%12.7) ise olfaktor oluk yerleşimli idi. Diğer lokalizasyondaki meningiomer 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 (47). 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 (43). 72 olguluk bir seride ise meningiomerın, 21'nin (%29) kafa tabanı yerleşimli, 20'sinin (%28) konveksite, 12'sinin (%17) parasagittal ve 8'inin (%11) ise falks/tentorial yerleşimli olduğu saptanmıştır (165). Yaşargil (286) 1966 yılında meningiom lokalizasyonu ile ilgili kapsamlı bir sınıflama yapmıştır. 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 ise, 24 (%30.5) dorsal, paramedian, 16 (%20.3) bazal, paramedian,

sfenoid kanat, 13 (%16.5) dorsal, parasagittal ve 10 (%12.7) bazal, orta hat, olfaktor oluk yerleşimli olarak saptandı.

Domenicucci'nin (69) serisinde multiple meningiomlar, tüm meningiomların %4.5'ni, Sheehy'nin (247) serisinde ise %1.1'ni oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda 3 (%3.9) olguda multiple meningiom tespit edildi.

Peritümöral ödem, mortalite ve morbidite gelişiminde en az tümörün kitle etkisi kadar önemlidir (147). Peritümöral ödem ile özellikle büyük hacimli tümörler, vasküler yapılara bası, tümör lokalizasyonu, histolojik alt tip ve VEGF ile arasında ilişki kurulmuştur (158, 267). Pereira-Filho ve ark. 74 olguluk meningiom serilerinde 52 (%70) olguda peritümöral ödem saptanmış olup, 22'sinde (%30) peritümöral ödeme rastlanmamıştır (204). 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 meningiom 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 (287). Çalışmamızda ise olguların 44'ünde (%55.7) peritümöral ödeme rastlanırken, 35'inde (%44.3) rastlanmamıştır. Peritümöral ödem saptanan olguların 15'i (%34.1) konveksite, 15'i (%34.1) sfenoid kanat, 7'si (%15.9) parasagittal bölge lokalizasyonlu olduğu görüldü. Histopatolojik alt tipler incelendiğinde, 24 (%54.5) olgunun transizyonel, 13 (%29.5) olgunun atipik, 4 (%9) olgunun ise meningotelyal 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.

Meningiomlarda cerrahinin boyutu nüks oranını etkileyen en önemli parametredir (211). Rezeksiyon derecesinin klasifikasyonunu ilk kez Simpson (251) yapmıştır (tablo 5). Daha sonra Kobayashi (140) bu sınıflamayı modifiye etmiştir (tablo 6). Simpson'nun (251) 289 olguluk serisinde, 90 olguya grade I rezeksiyon yapılmış bu olguların takipleri sonucunda %9 oranında nüks saptanmıştır. 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 (44) 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. Çalışmamızda 50 (%63.5) olguya grade I, 13 (%16.5) olguya grade II, 16 'sına (%20.3) grade IV rezeksiyon yapıldı. Takiplerimiz esnasında 9 (%11.4) olguda nüks saptandı. 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 idi. Çalışmamızda 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 uygulandı. Takiplerimiz esnasında nüks tespit edilen 9 olgunun, 4'üne (%44.4) grade I, 2'sine (%22.2) grade II, 2'sine (%22.2) grade IVA, 1'ine (%11.1) ise grade IVB cerrahi rezeksiyon yapıldığı saptandı. Yaptığımız çalışmada cerrahi rezeksiyon derecesi ile tümör nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmesi de, grade II ve IV cerrahi uygulanan olgularda nüks oranının daha fazla olduğu saptandı. Kobayashi'nin (140) yaptığı çalışmada, ortalama 59.9 aylık bir takip sonrasında grade IVA cerrahi rezeksiyon yapılan olgularda %16.6, grade IVB cerrahi yapılan olgularda ise %55.6 oranında rekürrens saptanmıştır. Postoperatif komplikasyon dağılımına bakıldığında ise, 8 (%10.1) olguda epileptik nöbet, 5 (%6.3) pareziler, 5 (%6.3) BOS fistülü saptanmış olup daha az oranda diğer komplikasyonlar görüldü. Mascarenhas'ın (165) 72 olguluk serisinde postoperatif, 10 (%14) BOS fistülü, 10 (%14) transfüzyon gerektiren anemi ve 5 (%7) motor defisit saptanmıştır. Lee'nin (125) 600 olguluk serisinde ise, %12.5 majör nörolojik komplikasyon, %9.3 medikal komplikasyon, %6.5 BOS fistülü ve enfeksiyon bildirilmiştir.

Tümör nüksünü etkileyen diğer önemli nedenlerden biri ise histopatolojik alt tiptir (288). Çalışmamızda olguların 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 görülmektedir. Grade II meningiomların ise 16'sı (%80) atipik, 2'si (%20) berrak hücreli, 2'si (%20) kordoid tip olarak bulundu. Nüks olgularının 5'i (%55.5) grade II, 4'ü (%44.4) grade I meningiom olarak saptandı. 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 (122). Ildan ve ark. (120) 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. Çalışmamızda grade II meningiomlarda nüks oranının fazla olması, literatür ile benzerlik göstermektedir.

Meningiomlarda, tümör hücrelerindeki proliferasyon potansiyeli, tümör davranışı ve prognozu ile ilişkilidir (186). Hücre proliferasyonunun değerlendirilmesi ise mitoz halindeki hücrelerde nüklear proteine karşı sentezlenen Ki-67 antijeninin immünohistokimyasal analizi ile olmaktadır (81). 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 (2). Kayasu ve ark. (131) 342 olguluk serisinde ise 240 grade I olguda, 1 grade II olguda, 1 grade III olguda Ki-67 PI ≤ 3.0 iken, 56 grade I, 27 grade II, 17 grade III olguda ise Ki-67 PI ≥ 3.0 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda 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 rastlandı. Ki-67 PI derecesi yüksek olan olguların 13'ü (%65) grade II, 7'si (%35) grade I'di. Olgularımızda Ki-67 PI derecesi ile tümör grade arasında anlamlı ilişki saptandı. Ayrıca nüks tespit edilen 9 olgunun 7'sinde (%77.7) Ki-67 PI derecesi yüksek, 2'sinde (%62.3) düşük tespit edilmiş olup, literatür ile uyumlu olarak tümör nüksünün Ki-67 PI derecesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (114, 288).

Proteazlar hücre içi ve dışı proteinlerin yapısını oluşturan peptid bağları parçalayan, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rol alan enzim grubudur (167). Aspartik proteazlar, sistein proteazlar, serin proteazlar, threonin proteazlar, glutamik-peptidazlar ve metalloproteinazlar olmak üzere altı gruba ayrılırlar (178). Farklı tümör dokularında MMP'ler ile yapılan çalışmalar sonucunda, tümör gelişimi ve davranış paterni ile MMP'ler arasında anlamlı ilişki saptanmasına paralel olarak, meningiom patogenezinde MMP'lerin rolünü ortaya koymak amacıyla çalışmalar yapılmıştır (12, 192). Sistein proteazlardan katepsin B ve katepsin L, serin proteazlardan ürokinaz benzeri plazminojen aktivatörü (UPA) ve matriks metalloproteinazlardan MMP-2, MMP-9 ve MMP-11'in özellikle agresif karakterdeki meningiomlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (250, 263).

Stromelysin grubundan bir matriks metalloproteinaz olan MMP-3 ilk olarak laktasyon döneminde, meme bezlerinde tanımlanmış ve ekstrasellüler stromal

hücrelerden sentezlendiği görülmüştür (160). Daha sonra yapılan çalışmalarda, kıkırdak doku patolojilerinde, enflamatuvar hastalıklarda, gastrik kanserlerde, kardiyak hastalıklarda, endometrial kanserlerde, endometrioziste, invaziv meme kanserlerinde yüksek oranda eksprese edildiği görülmüştür (105, 160, 275). Özellikle tümör anjiogenezinde, metastazda ve tümör dokusunda antiapoptotik olarak rol almaktadır (78, 243, 256).

Ekstrasellüler 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-3 sentezi arasındaki ilişkiye yönelik herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Çalışmamızda olguların 40'ında (%50.6) MMP-3 boyanma paterni pozitif, 39'unda (%49.4) negatif saptandı. Histopatolojik grade dağılımına bakıldığında ise MMP-3 pozitif olguların 24'ü (%60) grade I, 16'sı (%40) grade II meningiom olarak bulundu. Özellikle grade II meningiomların 16'sında (%80) MMP-3 pozitif iken, 4'ünde (%20) negatif saptandı. Grade II olgularda MMP-3 boyanma paterni pozitifliğinin anlamlı derecede yüksek oluşu, yüksek gradeli meningiomlar ile MMP-3 sentezi arasında ilişki olabileceğini düşündürdü. Perret'in (205) MMP-11 ile yaptığı, 60 olguluk serisinde, grade II olguların %65'inde, grade I olguların ise %5'inde MMP-11 pozitifliği saptamıştır. MMP-9 ile yapılan 50 olguluk bir seride ise 32 (%64) olguda MMP-9 ekspresyonu saptanmıştır (17). Aynı çalışmada özellikle fibröz, transizyonel, atipik ve kordoid meningiom olgularında MMP-9 ekspresyonunun diğer olgulara göre daha fazla olduğu görülmüştür.

Histopatolojik alt tiplerde MMP-3 boyanma paterni incelendiğinde ise, grade I meningiomlarda toplam 24 MMP-3 pozitif olgunun 16'sı (%66.6) transizyonel tip olarak saptandı. Toplam 13 meningotelyal meningiomun 10'unda (%76.9) MMP-3 boyanma paterninin negatif bulunması dikkat çekiciydi. Çalışmamızda grade I meningiomlarda MMP-3 sentezi ile transizyonel alt tip arasında ilişki olabileceğini ancak, meningotelyal alt tip ile yüksek oranda ilişkisiz olduğunu saptadık. Grade II olgulardaki değerlendirmemizde ise MMP-3 boyanma paterni pozitif olguların 14'ü (%87.5) atipik, 1'i (%6.25) berrak hücreli, 1'i (%6.25) kordoid tip idi. 16 atipik meningiom olgusunun 14'ünde (%87.5) MMP-3 boyanma paterninin pozitif saptanması, atipik meningiomlarda, MMP-3 sentezinin yüksek oranda olduğunu gösterdi. Okada ve ark. (192) MMP-2 ve MMP-9 ile yaptıkları 56 olguluk serilerinde,

13 (%23.2) olguda MMP-2 pozitif saptanmışlardır. 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 (233).

Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ile MMP-3 boyanma paterni arasındaki ilişkiye bakıldığında ise, MMP-3 pozitif olguların 17'si (%42.5) konveksite, 8'i (%20) sfenoid kanat, 6'sı (%15) parasagittal yerleşimli idi. Özellikle konveksite ve sfenoid kanat meningiomlarında yüksek oranda MMP-3 pozitifliği, bu bölgelerdeki meningiomlarda MMP-3 sentezinin daha fazla olduğunu gösterdi. MMP-9 ve MMP-2 ile yapılan çalışmalarda MMP sentezinin lokalizasyona göre değişiminde anlamlı farklılık saptanmamış olsa da konveksite ve sfenoid kanat meningiomlarında MMP-2 ve MMP-9'un daha fazla eksprese edildiği bildirilmiştir (12, 192).

MMP-3'ün tümör hücrelerinin proliferasyon kapasitesi ile ilişkisini anlamak için, nöropatoloji pratiğinde yaygın olarak kullanılan Ki-67 PI derecesini kullandık. Ki-67 tümör hücrelerinde nükleer antijenlere karşı oluşan monoklonal antikor olup, sadece dinlenme fazındaki hücreleri işaretlemeyiz. Çalışmamızda Ki-67 PI derecesi ile MMP-3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmasa da, Ki-67 PI derecesi yüksek 20 olgunun 12'sinde (%60) MMP-3 pozitif bulunması, MMP-3'ün 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 kullanılabilecekleri vurgulanmıştır (17, 192, 205).

Nüks olgularının değerlendirmesinde, toplam 9 nüks olgusunun 5'inde (%55.5) MMP-3 boyanma paterni pozitif, 4'ünde (%44.5) negatif saptandı. Nüks olgularında MMP-3 sentezinin fazlalılığı dikkat çekici olarak görüldü. Peri tümöral ödem değerlendirmesinde ise peritümöral ödem saptanan 26 (%59) olguda MMP-3 pozitif, 18 (%41) olguda ise negatif saptandı. Bu değerlendirme sonucunda peritümöral ödem gelişimde MMP-3 sentezinin rol alabileceğini düşündük. Literatüre bakıldığında yapılan

Çalışmalarda MMP-2, MMP-9 ve MMP-11'in tümör rekürrensi ve peritümöral ödem ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12, 192, 194, 264).

Çalışmamızda kan grupları ile MMP-3 boyanma paterni arasındaki ilişkiye bakıldığında, MMP-3 pozitif olguların 19'u (%47.5) A (+), 13'  (%32.5) 0 (+) saptandı. Olgularımızda, A (+) kan grubunun genel popülasyonda fazla olduğu göz ardı edilirse, özellikle 0 (+) kan grubu ve A (+) kan grubundaki olgularda MMP-3 sentezinin daha fazla oranda g r ld ğ i bulunmuştur.

Her ne kadar çalışmamızdaki bulgular anlamlı bulunsa da, MMP-3 enziminin meningiom etyopatogenezi ve biyolojik davranışı üzerine etkilerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.



8. SONUÇ

Meningiomlar, erişkinlerde en sık görülen intrakranial primer beyin tümörleridir. Görülme yaşı 23 ile 78 arasında değişmekte olup, insidansı kadınlarda daha fazladır. Etyolojisinde ionize radyasyon, kromozomal anomaliler, viral nedenler, hormonal etkenler ön plandadır.

Baş ağrısı, pareziler, vizüel problemler en sık görülen klinik bulgular olsa da, tümörün lokalizasyonu klinik tablo gelişiminde en önemli etken olup, peritümöral ödem ortaya çıkan tabloya katkıda bulunmaktadır.

Takip edilebilecek olgular dışında kalan meningiomlarda cerrahi rezeksiyon, tedavinin ilk ve en önemli basamağı olup, cerrahide amaç, tümörün, dural bağlantılarının ve anormal kemiğin tam olarak rezeke edilmesi olmalıdır.

Meningiomların büyük kısmı benign karakterde olup, histolojik grade'i belirleyen etkenler, mitoz, pleomorfizm, belirgin nukleol, sellülarite, nukleus/sitoplazma oranı artmış küçük hücre topluluğu varlığı, nekroz ve beyin invazyonudur.

Kontrastlı kranial MRG, infratentorial, konveksite ve frontobazal meningiom tanısında, kranial BT'den üstün olup, dinamik kontrastlı kranial MRG ise tipik, atipik meningiom ayırımında kullanılan yararlı tanısal görüntüleme yöntemidir.

Cerrahi rezeksiyon derecesi, histolojik grade, Ki-67 PI derecesi tümörün prognozunda ve nüksünde en önemli etkenlerdendir. Grade II ve III olgular ile Ki-67 PI derecesi yüksek meningiomların, nüks potansiyelleri daha fazladır.

MMP-3 tümöral hücreler yanında normal stromal hücrelerden, sitoplazmik ve nüklear olarak sekrete edilen bir proteazdır. Neoplastik hücrelerden eksprese edilen MMP-3, tümör dokusunda angiogeneze, metastazda ve antiapoptotik olarak rol almaktadır.

MMP-3 boyanma paterni ile meningiomlar arasındaki ilişkiye yönelik yaptığımız çalışmada, grade II meningiomlarda MMP-3 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Özellikle atipik meningiomlarda MMP-3 sentezinin daha fazla oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Grade I meningiomlar ile MMP-3 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Transizyonel alt tipte MMP-3 ekspresyon oranı yüksek iken meningotelyal alt tipte düşük oranda sentezlendiği görüldü.

MMP-3 sentezi ile Ki-67 PI derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmasa da ($p>0.05$), Ki-67 PI derecesi yüksek olgularda, MMP-3 ekspresyonunun daha fazla oranda görüldüğü saptandı. Dolayısı ile MMP-3'ün meningiomlarda proliferasyon markeri olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

MMP-3 ekspresyonu ile peritümöral ödem ve tümör nüksü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı görülse de ($p>0.05$), hem tümör nüksünde hem de peritümöral ödem saptanan olgularda MMP-3 ekspresyonun fazla olduğu saptandı. Ayrıca konveksite ve sfenoid kanat yerleşimli meningiomlarda MMP-3 sentezinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0.05$).

Bu çalışmada MMP-3 enziminin agresif karakterdeki meningiomlar ile ilişkili olduğu saptandı. MMP-3'ün meningiomların biyolojik davranışında, nüksünde ve prognozunda rol alabileceği düşünüldü. Ayrıca MMP-3'ün meningiomlarda proliferasyon markeri olarak kullanılabileceği saptandı. Her ne kadar çalışmamızdaki bulgular anlamlı bulunsa da, MMP-3 enziminin meningiom etyopatogenezi ve biyolojik davranışı üzerine etkilerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

9. ÖZET

Bu çalışmada, 2005-2010 yılları arasında S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde meningiom nedeniyle opere edilen ve çalışma kriterlerimize uygun 79 hasta retrospektif olarak incelendi. Preoperatif ve postoperatif klinik ve radyolojik bulgular, lokalizasyon, peritümöral ödem, histolojik alt tipler ve grade, nüks oranları tespit edildi. S.B. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği arşivinden elde edilen patolojik materyallerin MMP-3 ve Ki-67 antikorları ile immünohistokimyasal boyaması yapıldı. Meningiomların histolojik alt tipleri, biyolojik davranışları ve nüksü ile MMP-3 ekspresyonu arasındaki ilişki araştırıldı. Literatür bilgileri incelenerek tartışıldı.

Buna göre, hastaların ortalama yaşı 52.9 olup, K/E oranı 2.4 bulundu. En sık başvuru semptomları baş ağrısı, epileptik nöbet ve kuvvetsizlikler olup, nörolojik muayenede ise, pareziler ve vizüel defisitler ağırlıklı olarak saptandı. Histopatolojik olarak, 59 olgu grade I, 20 olgu grade II idi. Ki-67 PI derecesi ise 45 olguda düşük, 14 olguda orta, 20 olguda yüksek saptandı.

Olguların 40'ında (%50.6) MMP-3 boyanma paterni pozitif saptandı. MMP-3 pozitif olguların 24'ünün grade I, 16'sının grade II olduğu görüldü. Grade II 20 meningiom olgusunun 16'sında (%80) MMP-3 pozitifliği tespit edildi. MMP-3 pozitifliği ile grade II meningiom olguları arasındak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Atipik 16 meningiom olgusunun 14'ünde MMP-3 ekspresyonu saptandı. Özellikle atipik meningiomlarda MMP-3 sekresyonunun daha fazla olduğu görüldü ($p<0.05$).

Grade I meningiolar ile MMP-3 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Fakat transizyonel tip 39 meningiom olgusunun 16'sında MMP-3 pozitifliği saptanması dikkat çekiciydi.

MMP-3 pozitif olguların 17'si (%42.5) konveksite, 8'i (%20) sfenoid kanat yerleşimli olduğu ve MMP-3 pozitif olguların sıklıkla konveksite ve sfenoid kanat lokalizasyonunda olduğu görüldü ($p<0.05$).

Peritümöral ödem saptanan 44 olgunun 26'sında MMP-3 pozitifliği saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Fakat MMP-3 pozitif olgularda peritümöral ödem görülme sıklığının daha fazla olduğu görüldü.

Her ne kadar Ki-67 PI derecesi ile MMP-3 ekspresyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da ($p>0.05$), Ki-67 PI derecesi yüksek olgularda MMP-3 sentezinin daha fazla oranda olduğu bulundu.

Toplam 9 nüks olgusunun 5'inde MMP-3'ün pozitif olduğu görüldü. İstatistiksel olarak bu oran anlamlı bulunmasa da ($p>0.05$) nüks olgularında MMP-3 pozitifliğinin daha fazla olduğu saptandı.

Bu çalışmada MMP-3 enziminin agresif karakterdeki meningiomlar ile ilişkili olduğu saptandı. MMP-3'ün meningiomların biyolojik davranışında, nüksünde ve prognozunda rol alabileceği düşünüldü. Ayrıca MMP-3'ün meningiomlarda proliferasyon markeri olarak kullanılabileceği saptandı. Her ne kadar çalışmamızdaki bulgular anlamlı bulunsaydı da, MMP-3 enziminin meningiom etyopatogenezi ve biyolojik davranışı üzerine etkilerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

SUMMARY

Factors Affecting Prognosis in Meningiomas, The Effect of Matrix Metalloproteinase-3 Enzyme on Biological Behaviour and Prognosis

In this study we retrospectively analysed 79 patients meeting our criteria who were operated at Neurosurgery Department of Haydarpaşa Numune Research and Education Hospital between 2005 and 2010. Preoperative and postoperative clinical and radiological findings, site of localisation, peritumoral edema, histological subtypes, grade and recurrence rates were established. The immunohistochemical staining with MMP-3 and Ki-67 antichors of pathological preparates supplied from pathology archive of Haydarpaşa Numune Research and Education Hospital. The relation between the histological subtype, biological behaviour, recurrence rate of meningiomas and MMP-3 expression was investigated under the light of current literature.

The mean age was 52.9 and M/F rate was found 2.4. The most common complaints were headache, convulsion and extremity weakness. Motor paralysis and visual loss were most frequent findings during the neurological examination. 59 cases were grade 1 and 20 cases were grade 2. Ki-67 PI was low in 45 cases, moderate in 14 cases and high in 20 cases.

MMP-3 staining pattern was found positive in 40 cases (%50.6). 24 MMP-3 positive cases were grade 1, 16 MMP-3 positive cases were grade 2. 16 (%80) of 20 grade 2 meningioma cases were MMP-3 positive. A statistically significant relationship was found between MMP-3 positivity and grade 2 cases ($p<0.05$). MMP-3 expression was detected in 14 of 16 atypical meningioma cases. MMP-3 expression was found significantly high in atypical meningiomas ($p<0.05$).

Statistical significance was not found between grade 1 meningiomas and MMP-3 positivity ($p>0.05$). On the other hand it was attractive that MMP-3 was positive in 16 of 39 transitional type meningiomas.

17 of MMP-3 positive cases were localised at convexity (%42.5), 8 cases at sphenoid wing and it was detected that MMP-3 positive cases were localised mostly at convexity and sphenoid wing ($p<0.05$).

MMP-3 positivity was detected in 26 of 44 cases who had peritumoral edema but this was not found statistically significant ($p>0.05$). Nevertheless peritumoral edema was more obvious in MMP-3 positive cases.

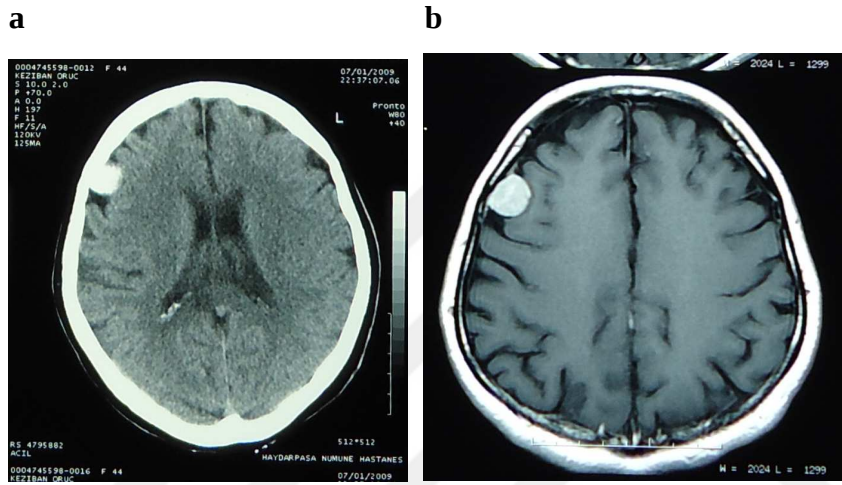
Despite the fact that the relation between Ki-67 PI and MMP-3 expression was not statistically significant ($p>0.05$). MMP-3 expression was increased in cases whose Ki-67 PI rates were high.

MMP-3 was found positive in 5 of 9 total recurrence cases. Although this rate was not statistically significant ($p>0.05$), MMP-3 positivity was higher in recurrence cases.

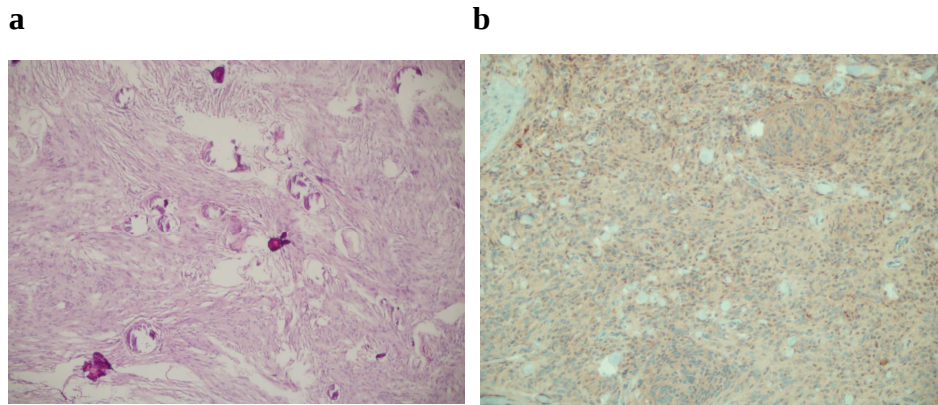
In this study it was determined that MMP-3 positivity has a strong relationship with meningiomas having aggressive character. MMP-3 may therefore have a role in biological behaviour, recurrence rate and prognosis of meningiomas. In addition to this, MMP-3 may be used as a proliferation marker in meningiomas. Although the findings of our study were statistically significant, many other studies need to be done about the role of MMP-3 enzyme on etiopathogenesis and biological behaviour of meningiomas.

10. OLGU SUNUMU

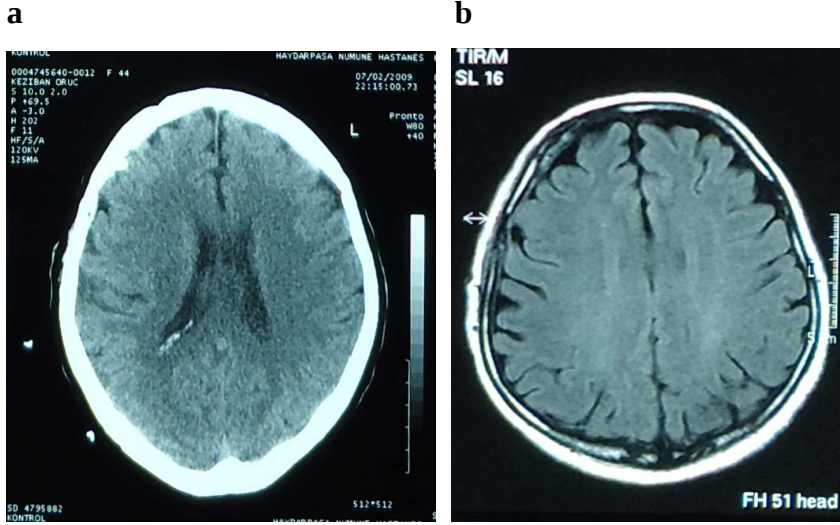
Olgu 1: Kırkbeş yaşında kadın hasta, ani gelişen epileptik nöbet şikayeti ile başvurdu. Nörolojik muayene, normal. Kranial BT ve kranial MRG’de sağ frontal konveksite meningiomu saptandı. Sağ frontal kranyotomi ile Simpson grade I cerrahi rezeksiyon yapıldı. Olgunun histolojik tanısının grade I, psammomatöz meningiom olduğu saptandı.



Şekil 40: Preoperatif görüntüleme. (a) Kontrastsız aksiyel kranial BT kesiti. (b) T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti.

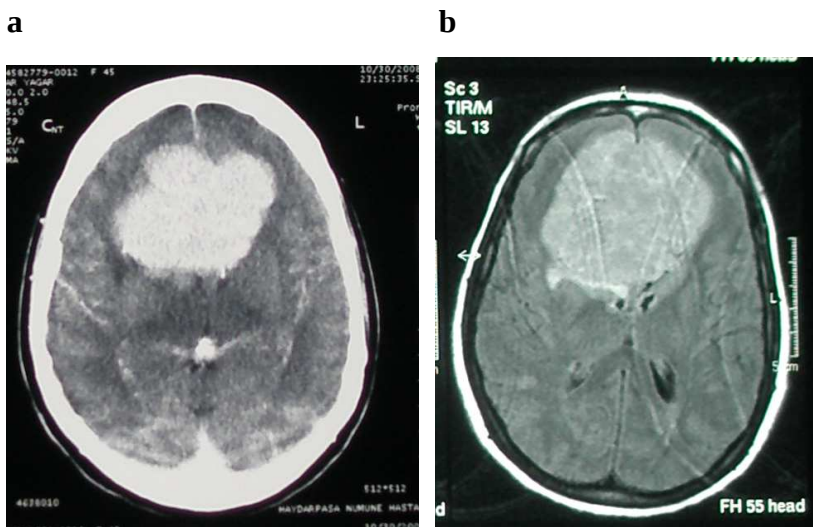


Şekil 41: (a) Hematoksilen-eozin boyama (x400 büyütme). (b) MMP-3 boyanma paterni (x200 büyütme).

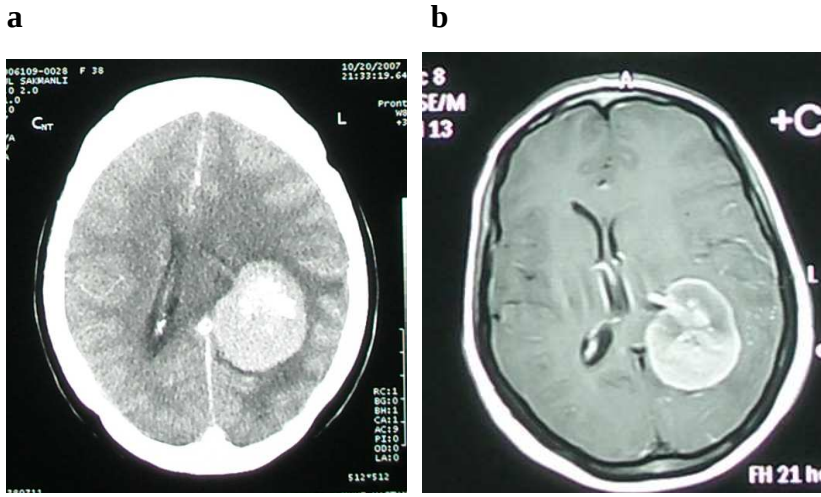


Şekil 42: Postoperatif görüntüleme. **(a)** Kontrastsız aksiyel kranial BT kesiti. **(b)** T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti.

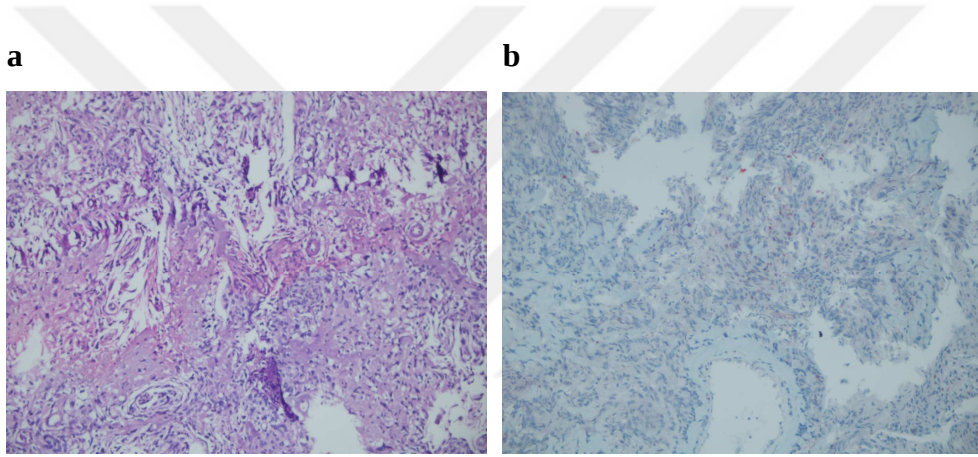
Olgu 2: Kırkbeş yaşında kadın hasta, bir hafta önce başlayan görmede azalma, baş dönmesi şikayeti ile baş vurdu. Nörolojik muayenede vizyonda azalma saptandı. Kranial BT ve kranial MRG’de olfaktor oluk meningiomu saptandı. Bifrontal kranyotomi ile Simpson grade I cerrahi rezeksiyon yapıldı. Olgunun histolojik tanısının grade I, transizyonel meningiom olduğu saptandı.



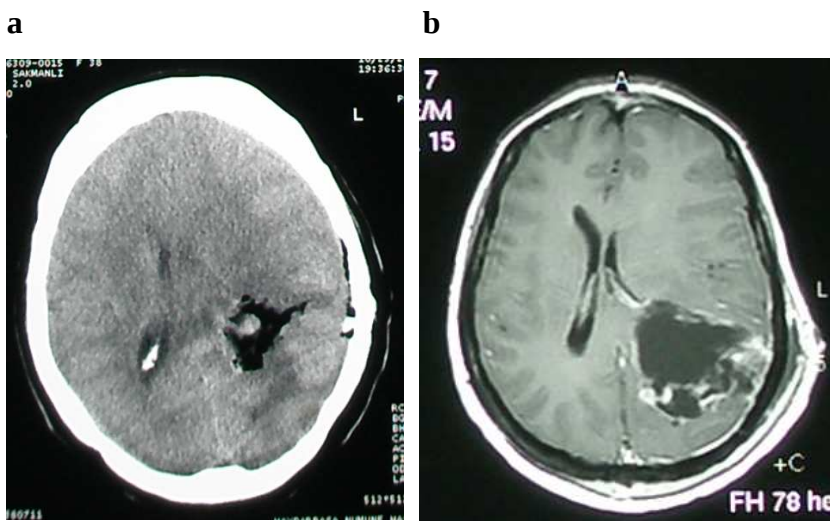
Şekil 43: Preoperatif görüntüleme. **(a)** Kontrastlı aksiyel kranial BT kesiti. **(b)** T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti



Şekil 46: Preoperatif görüntüleme. **(a)** Kontrastlı aksiyel kranial BT kesiti. **(b)** T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti.

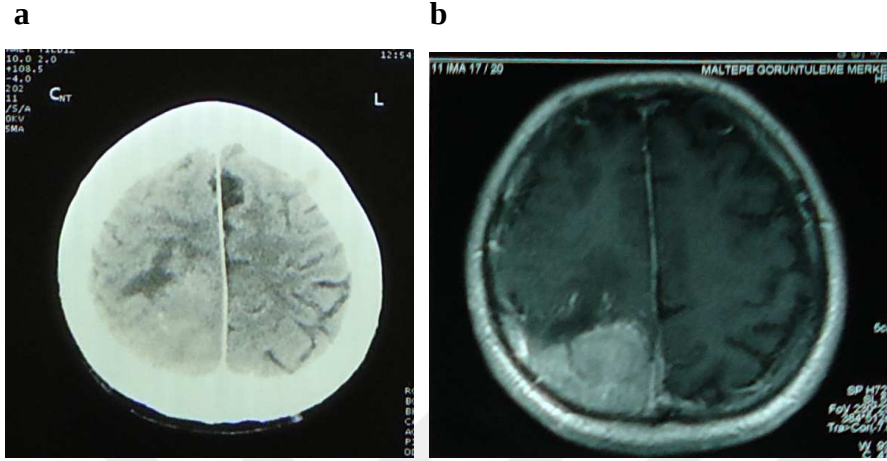


Şekil 47: **(a)** Hematoksilen-eozin boyama (x400 büyütme). **(b)** MMP-3 boyanma paterni (x200 büyütme).

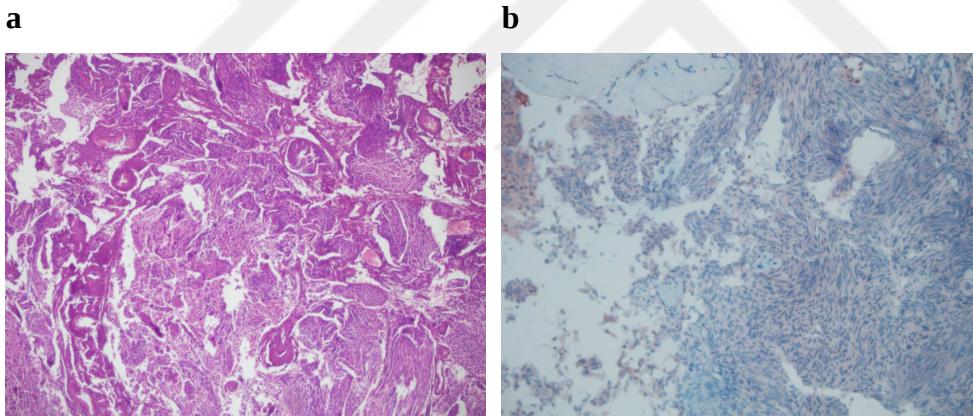


Şekil 48: Postoperatif görüntüleme. **(a)** Kontrastsız aksiyel kranial BT kesiti. **(b)** T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti.

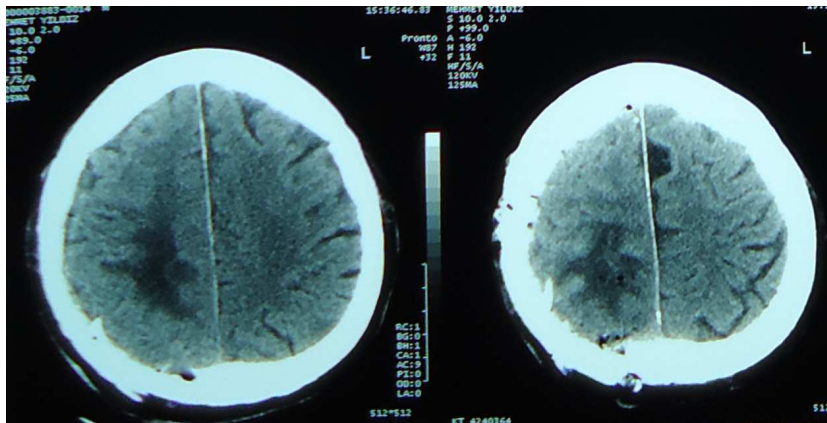
Olgu 4: Altmışdokuz yaşında erkek hasta, 1.5 yıldır baş ağrısı ve kuvvetsizlik yakınması ile başvurdu. Nörolojik muayenede, sol 3/5 hemiparezi saptandı. Kranial BT ve kranial MRG'de sağ oksipital parasagittal meningiom saptandı. Sağ paryetooksipital kranyotomi ile Simpson grade I cerrahi rezeksiyon yapıldı. Olgunun histolojik tanısının grade II, atipik meningiom olduğu saptandı.



Şekil 49: Preoperatif görüntüleme. **(a)** Kontrastlı aksiyel kranial BT kesiti. **(b)** T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti.

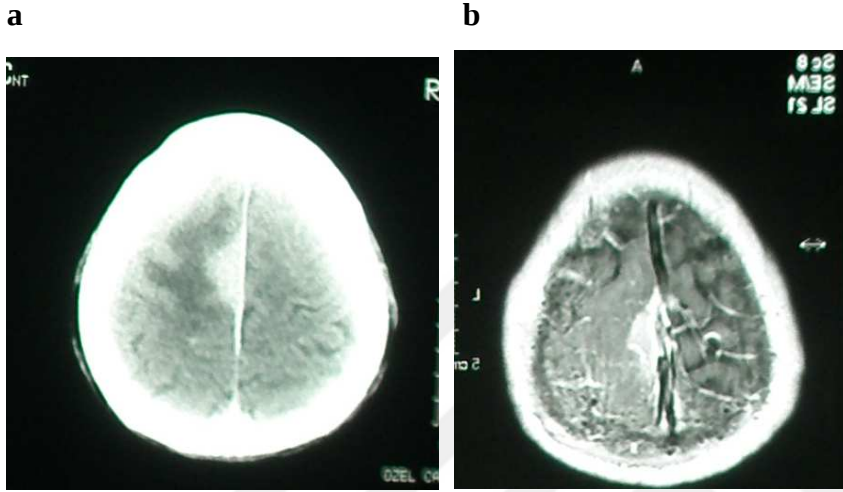


Şekil 50: **(a)** Hematoksilen-eozin boyama (x400 büyütme). **(b)** MMP-3 boyanma paterni (x200 büyütme).

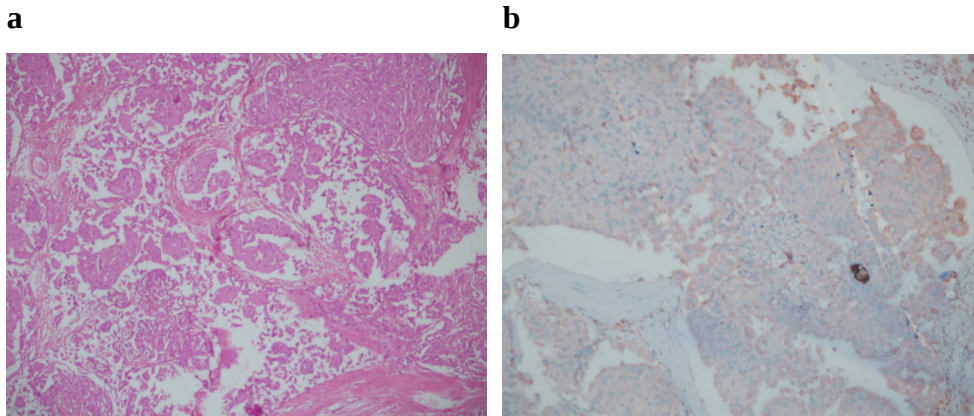


Şekil 51: Kontrastsız aksiyel kranial BT kesiti.

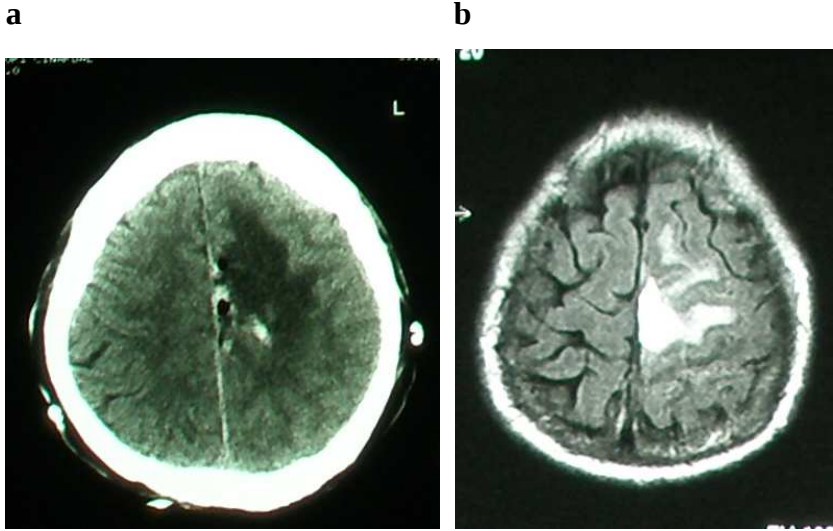
Olgu 5: Kırkiki yaşında erkek hasta, 1.5 aydır baş ağrısı yakınması ile başvurdu. Nörolojik muayene normal. Kranial BT ve kranial MRG’de sol paryetal parasagittal meningiom saptandı. Sol paryetal kranyotomi ile Simpson grade II cerrahi rezeksiyon yapıldı. Olgunun histolojik tanısının grade I, meningotelyomatöz meningiom olduğu saptandı.



Şekil 52: Preoperatif görüntüleme. **(a)** Kontrastlı aksiyel kranial BT kesiti. **(b)** T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti.

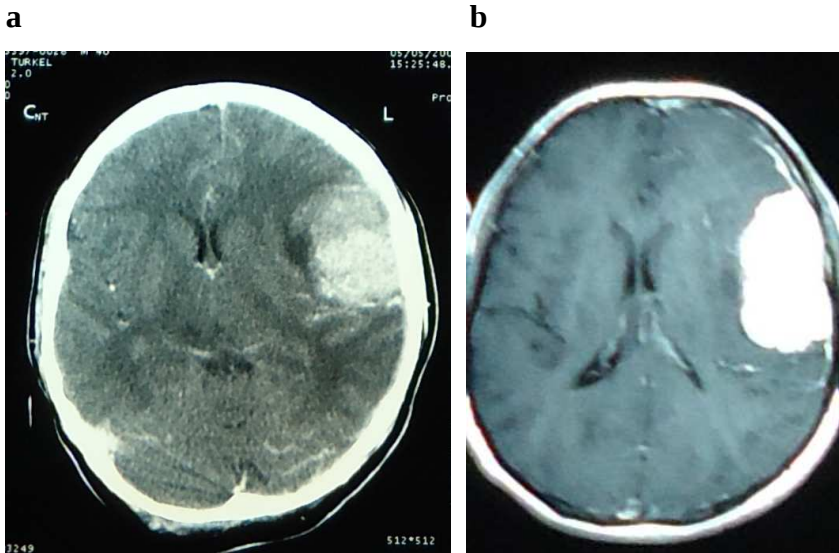


Şekil 53: **(a)** Hematoksilen-eozin boyama (x400 büyütme). **(b)** MMP-3 boyanma paterni (x200 büyütme).

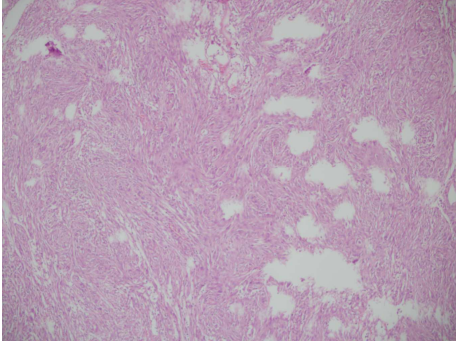
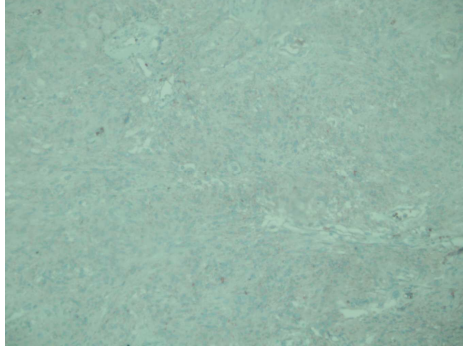


Şekil 54: Postoperatif görüntüleme. **(a)** Kontrastsız aksiyel kranial BT kesiti. **(b)** T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti.

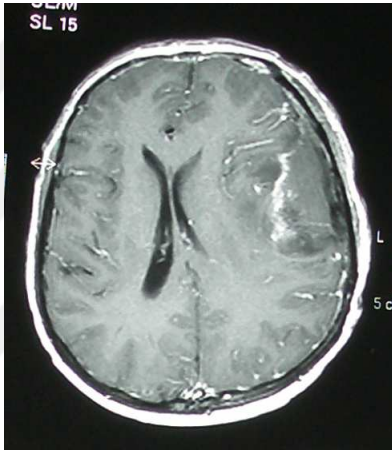
Olgu 6: Kırk yaşında erkek hasta, ani gelişen epileptik nöbet yakınması ile başvurdu. Nörolojik muayene normal. Kranial BT ve kranial MRG’de sol parietal konveksite meningiomu saptandı. Sol parietal kranyotomi ile Simpson grade I cerrahi rezeksiyon yapıldı. Olgunun histolojik tanısının grade II, atipik meningiom olduğu saptandı.



Şekil 55: Preoperatif görüntüleme. **(a)** Kontrastlı aksiyel kranial BT kesiti. **(b)** T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti.

a**b**

Şekil 56: (a) Hematoksilen-eozin boyama (x400 büyütme). **(b)** MMP-3 boyanma paterni (x400 büyütme).

a**b**

Şekil 57: Postoperatif görüntüleme. (a) Kontrastsız aksiyel kranial BT kesiti. **(b)** T1 kontrastlı aksiyel MRG kesiti.

11. KAYNAKLAR

1. Akimoto J, Sato Y, Tsutsumi M, Haraoka J. Fourth ventricular meningioma in an adult – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 41: 402-405, 2001.
2. Akyildiz EU, Oz B, Comunoglu N, Aki H. The relationship between histomorphological characteristics and Ki-67 proliferation index in meningiomas. *Bratisl Lek Listy* 111(9): 505-509, 2010.
3. Alexandrova R, Nikolova E. Matrix metalloproteinases and cancer. *Exp Pathol and Parasitol* 8: 25-34, 2002.
4. Al-Mefty O, Topsakal C, Parandevkova S, Sawyer JR, Harrison MJ. Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytokinetic and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg* 100: 1002-1013, 2004.
5. Al-Mefty O, Fox JL, Smith RR. Petrosal approach for petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 22: 510-517, 1988.
6. Al-Mefty O. Meningiomas. New York: Raven Pres, 1991: s.517-537.
7. Al-Mefy O, Holoubi A, Rifai A, Fox JL. Microsurgical removal of suprasellar meningiomas. *Neurosurgery* 16(3): 364-372, 1985.
8. Anderson T. An example of meningomatous hyperostosis from medieval Rochester. *Med Hist* 36: 207-213, 1992.
9. Andrews BT, Wilson CB. Suprasellar meningiomas: the effect of tumor location on postoperative visual outcome. *J Neurosurg* 69: 523-528, 1988.
10. Angers JF, Lawc ER jr, Kurdland LT, Grabow JD. Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery* 4: 203-206, 1979.
11. Anitha J, George T. The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. *Pathology Oncology Research* Vol 7, No 1: 14-23, 2001.
12. Asha D, Wan-Loo T, Duncan RS. Expression of extracellular matrix markers in benign meningiomas. *Neuropathol* 23: 275-281, 2003.

13. Bacciu A, Piazza P, Di Lella F, Sanna M. Intracanalicular meningioma: clinical features, radiologic findings and surgical management. *Otol Neurotol* 28(3): 391-399, 2007.
14. Bailey P, Bucy PC. The origin and nature of meningeal tumors. *Am J Cancer* 15: 15-54, 1931.
15. Bakay L, Cares HL. Olfactory meningiomas. Reported on a series of twenty five cases. *Acta Neurochir* 26: 1-12, 1972.
16. Baradac GB, Ferszt R, Bender A, Schorner W. Peritumoral edema in meningioma: a radiological and histological study. *Neuroradiology* 27: 304-312, 1986.
17. Barresi V, Vitarelli E, Tuccari G, Baressi G. MMP-9 expression in meningiomas: a prognostic marker for recurrence risk? *Jour of Neurooncol* doi: 10.1007/s11060-010-0312-8 (8 jul 2010).
18. Baser ME, R Evans DG, Guthmann DH. Neurofibromatosis 2. *Curr Opin Neurol* 16: 27-33, 2003.
19. Batsakis JG. Pathology consultation. Extracranial meningiomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93: 282-283, 1984.
20. Berg G, Spallek J, Shüz J, Schlehofer B, Böhler E, Schleafer K. Occupational exposure to radio frequency/microwave radiation and the risk of brain tumors: interphone study group, Germany. *Am J Epidemiol* 164: 538-548, 2006.
21. Bergers G, Brekken R, McMahon G. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cel Biol* 2: 737-744, 2000.
22. Bomsan FT, Stamenkovic I. Functional structure and composition of extracellular matrix. *Jour Pathol* 200: 423-428, 2003.
23. Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *J Neurooncology* 29: 197-205, 1997.
24. Bonnal J, Brotchi J. Meningiomas of the sphenoid wings. In: Shekhar LN, Schmramm VL Jr, eds. *Tumors of the Cranial Base: Diagnosis and Treatment*. Mounth Kisco, NY: Futura Publishing, 1987: s.373-392.

25. Bonnal J, Thibaut A, Born J. Invading meningiomas of the sphenoid ridge. *J Neurosurg* 53: 587-599, 1980.
26. Boulton MR, Cusimano MD. Foramen magnum meningiomas: concepts, classification, and nuances. *Neurosurg Focus* 14(6):article 10, 2003.
27. Bozzao A, Finocchi V, Romano A, Ferrante M, Fasoli F. Role of contrast-enhanced MR venography in the preoperative evaluation of parasagittal meningiomas. *Eur Radiol* 15: 1790-1796, 2005.
28. Brenner AV, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, Sekler RG, Black PM, Inskip PD. History of allergies and autoimmune disease and risk of brain tumors in adult. *Int J Cancer* 99: 252-259, 2002.
29. Bright R. Reports of medical cases, symptoms and morbid anatomy. In: Bright R, ed. *Diseases of the Brain and Nervous System*, vol II, part I. London: Longman, 1831: s.342-347.
30. Brooks P.C. Role of integrins in angiogenesis. *Eur J. Cancer* 32A: 2423-2429, 1996.
31. Brotchi J, Bonnal J. Lateral and middle sphenoid wing meningiomas. In: Al-Mefty O. *Meningiomas*. New York: Raven Press, 1991: s.413-425.
32. Bruner JM, Tien RD, Enterline DS. Tumour of the meninges and related tissues. In: Russell and Rubinstein's *Pathology of Tumours of the Nervous System*. (Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM, eds). London: Arnold Press, 1998. s.69-139.
33. Bruno MC, Ginguene C, Santangelo M, Panagiotopoulos K, Piscopo GA, Tortora F, Elefante A, De Caro ML, Cerillo A. Lymphoplasmacyte rich meningioma. A case report and review of the literature. *J Neurosurg Sci* 48: 117-124, 2004.
34. Buetow MP, Buetow PC, Smirniotopoulos JG. Typical, atypical and misleading features in meningioma. *Radio-Graphics* 62: 10-17, 1991.
35. Buhl R, Huga H-H, Mihajlovic HM. Secretory meningiomas: Clinical and immunohistochemical observation. *Neurosurgery* 48: 297-302, 2001.

36. Bussolini F, Ablini A, Camussi G, Presta M, Viglietto G, Ziche M, Persico G. Role of soluble mediators in angiogenesis. *Eur J. Cancer* 32A: 2401-2112, 1996.
37. Castel A, Boschi A, Renard L, De Potter P. Optic nerve sheath meningiomas: clinical features, functional prognosis and controversial treatment. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 275: 73-78, 2000.
38. Castellano F, Ruggiero G. Meningiomas of the posterior fossa. *Acta Radiol Suppl* 104: 1-177, 1953.
39. CBTRUS: Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998-2002. Chicago: Central Brain Tumors Registry of the United States, 2005.
40. Cesario A, Galeta D, Margaritora S, Granone P. Unsuspected primary pulmonary meningioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 21: 553-555, 2002.
41. Chaines DE, Frederickson RG, Kepes JJ. Meningiomas. Biology, Pathology and Differential Diagnosis. New York: Masson Publishing, 1982: s.17-19.
42. Chaines DE, Frederickson RG. The meanings. In: Al-Mefty. Meningiomas. Revan Pres, New York, 1991: s.9-25.
43. Chamberlain MC. Meningiomas. *Current Treatment Options in Neurology* 3:67-75, 2001.
44. Chan RC, Thompson GB. Morbidity, mortality and quality of life following surgery for cranial meningiomas. A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg* 60(1): 52-60, 1984.
45. Chang CYJ, Cheung SW, Jackler RK. Meningiomas presenting in the temporal bone: the path ways of spread from an intracranial site of origin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 119: 658-664, 1998.
46. Cho YD, Choi GH, Lee SP, Kim JK. H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors. *Magn Reson Imaging* 21: 663-672, 2003.
47. Christensen HC, Kosteljanetz M, Johansen C. Incidence of gliomas and meningiomas in Denmark, 1943 to 1997. *Neurosurgery* 52:1327-34, 2003.

48. Claus EB, Bondy ML, Shildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM. Epidemology of intracranial meningioma. *Neurosurgery* 57: 1088-1095, 2005.
49. Claus EC, Black PM, Bondy ML, Calvocaressi L, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M. Exogenous hormone use and meningioma risk. *Cancer* 110: 471-476, 2007.
50. Clendland J. Description of two tumors adherent to the deep surface of the duramater. *Glasgow Med J* 11: 148-159, 1864.
51. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma histopathology. *Neurosurg Focus* 23: E3, 2007.
52. Cordera S, BottaCchi E, D'Alessandro G, Machado D, De Gondo F, Corso G. Epidemology of primary intracranial tumours in NW Italy, a population based study: stable incidence in the last two defades. *J Neurol* 249: 281-284, 2002.
53. Couce ME, A ker FV, Scheithaure BW. Chordoid meningioma. A clinicopathologic study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 24: 899-905, 2000.
54. Criscolulo GR, Symon L. Intraventricular Meningioma. A review of 10 cases of the National Hospital, Queen Square (1974-1985) with reference to the literature. *Acta Neurochirurgica* 83: 83-91, 1986.
55. Cushing H, Eisenhardt L. Meningiomas: Their classification, regional behavior, life history, and result. Springfield, IL: Hafner Publishing Co. 1938: s.49-224.
56. Cushing H, Weed LH. Studies on the cerebrospinal fluid and its pathway: IX. Calcarious and deposits in the arachnoidea. *John Hopins Hos Bull* 26: 372, 1915.
57. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their scoure, and favoured seats of origine. *Brain* 45: 282-316, 1922.
58. Custer B, Longstret 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* 6: 151-152, 2006.
59. Czarnetzki A, Schwaderer E, Pusch CM. Fosil record of meningioma, 2003: s.362-408.

60. Daneshi A, Asghari A, Bahramy E. Primary meningioma of the ethmoid sinus: a case report. *Ear Nose Throat J.* 82: 310-311, 2003.
61. De Monte F, Al-Mefty O. Meningiomas. In: Kaye AH, Laws ER Jr, eds. *Brain tumors*. New York: Churchill Livingstone, 1995: s.675-704.
62. De Monte F, Marmor R, Al-Mefty O. Meningiomas. In: Kaye AH, Laws ER, eds. *Brain Tumors: anencyclopedic approach*, 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2001: s.719-750.
63. De Monte F. Current management of meningiomas. *Oncology (Williton Park)* 9: 83-101, 1995.
64. De Roos AJ, Rothman N, Brown M, Bell DA, Pittman GS, Shapiro WR, Sekler RG, Fine HA, Black PM, Inskip PD. Variation in genes relevant to aromatic hydrocarbon metabolism and the risk of adult brain tumors. *Neurooncol* 8: 145-155, 2006.
65. Derome PJ, Guiot G. Bone problems in meningiomas invading the base of skull. *Clin Neurosurg* 25: 435-451, 1978.
66. Devi B, Bhat D, Madhusudhan H, Shanthosh V. Primary intraosseous meningioma of orbit and anterior cranial fossa: a case report and literature review. *Australas Radiol* 45: 211-214, 2001.
67. Di Rocco C, Di Rienzo A. Meningiomas in childhood. *Crit Rev Neurosurg* 9(3): 180-188, 1999.
68. Dolenc VV. *Microsurgical Anatomy and Surgery of the Central Skull Base*. New York: Spring, 2003: s.212-216.
69. Domenicucci M, Santoro A, D'Ossvaldo D, Defini R, Cantore G, Guidetti b. Multiple intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 70: 41-44, 1989.
70. Ducic Y. Orbitozygomatic resection of meningiomas of the orbit. *Laryngoscope* 114: 164-170, 2004.
71. Duffy MJ, McCarthy K. Matrix metalloproteinases in cancer prognostic markers and targets for therapy. *Int J Oncol* 12: 1343-1348, 1998.

72. Dunn J, Kernohan JW. Observation on the origin of meningioma from the choroid plexus of the lateral ventricles. *Procc Sataff Meeting Mayo Clin* 31: 17-91, 1996.
73. Dziuk TW, Woo S, Butler EB, Thornby J. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol* 37: 177-188, 1998.
74. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2: 161-174, 2002.
75. Eliceiri B. P. And Cheres D.A. Adhesion events in angiogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 13: 563-568, 2001.
76. Enam SA, Abdulrauf S, Mehta B, Malik GM, Mahmood A. Metastasis in meningiomas. *Acta Neurochir* 138: 11-17, 1996.
77. Engert F. Ueber Geschwulste der Dura Mater. *Virchows Arch* 160: 19-32, 1900.
78. F. Mannello, F. Luchetti, E. Falcieri, S. Papa. Multiple roles of matrix metalloproteinases during apoptosis. *Apoptosis* 10: 19-24, 2005.
79. Fahlbuch R, SchottW. Pterional sugery of the TS meningiomas and planum sfenoidale: surgical result with special consideration of the ophthalmological and endocrinological outcomes. *J Neurosurg* 96: 235-243, 2002.
80. Falcioni M, Piccirillo E, Taibah A, Sanna M. Meningiomas intrinsic to the geniculat ganglion. *Skull Base Surg* 11: 297-232, 2001.
81. 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* 67: 209-214, 2004.
82. Feinberg MW, Jain MK, Werner F, Sibinga NE. Transforming growth factor-beta 1 inhibits cytokine-mediated induction of human metalloelastase in macrophages. *J Biol Chem* 275: 25766-25773, 2000.
83. Fini ME, Cook JR, Mohan R. Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair. *Arch Dermatol Res* 290: 12-23, 1998.

84. 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* 22: 65-72, 2001.
85. Friede RL, Yasargil MG. Suprasellar neoplasm with a granular cell component. *J Neuropathol Exp Neurol* 36: 769-782, 1977.
86. Fukuyama J, Hayasaka S, Setogawa T, Ando S. Foster Kennedy syndrome and opticociliary shunt vessels in patient with an olfactory groove meningioma. *Ophthalmologica* 202: 125-131, 1991.
87. Gagey V, Causeret AS, Roth B, Zimmerman R, Faisant M, Faure M, Claudy A. Cutaneous meningioma. *Eur J Dermatol* 13: 64, 2003.
88. Garcia-Navarrete E, Sola RG. Aspectos clínicos y quirúrgicos de los meningiomas de la base del cráneo. III. Meningiomas de la fosa posterior. *Rev Neurol* 34: 714-723, 2002.
89. Gauthier-Smith PC. Parasagittal and falx meningiomas. Butterworths: London, 1970: s.350-359.
90. Gerganov V, Bussarsky V, Romansky K, Popov R, Djendov S, Dimitrov I. Cerebellopontine angle meningiomas. Clinical features and surgical treatment. *J Neurosurg Sci* 47: 129-135, 2003.
91. Gi H, Nagao S, Yoshizumi H, Nishioka T, Uno J, Shingu T, Fujita Y. Meningioma with hypergammaglobulinemia. Case report. *J Neurosurg* 73: 628-629, 1991.
92. Ginsberg LE. Radiology of meningiomas. *J Neurooncol* 29: 229-238, 1996.
93. Giombini S, Solero CL, Morello G. Late outcome of operations for supratentorial convexity meningiomas. Report on 207 cases. *Surg Neurol* 22(6): 588-594, 1984.
94. Gokalp HZ, Arasıl E, Kanpolat Y, Tayfun Balim. Meningiomas of the tuberculum sellae. *Neurosurg Rev* 16(2): 111-114, 1993.
95. Goldsher D, Litt AW, Pinto RS, Bannon KR, Kricheff II. Dural tail associated with meningiomas on Gd-DTPA-enhanced MR images: characteristics, differential

diagnostic value, and possible implications for treatment. *Radiology* 176: 447-450, 1990.

96. Gowers WR. *Diagnosis of disease of the brain and of the spinal cord*. New York: Willam Wood and Company, 1885: s.172-173.

97. Granger A, Saninsbury R, Wilkinson L, Macfarlane M. Multiple meningiomas: case report and review of the literature. *Journal of clinical neuroscience* 7: 222-228, 2000.

98. Grisoli F, Diaz Vasquez P, Riss M, Vincentelli F, Leclercq TA, Hassoun J, Salamon G. Microsurgical management of tuberculum sella meningiomas. Result in 28 consecutive cases. *Surg Neurol* 26: 37-44, 1986.

99. Gruber T, Dare AO, Balos LL, Lele S, Fenstermaker RA. Multiple meningiomas arising during long-term therapy progesteron analog megestrol acetate. *J Neurosurg* 100:328-334, 2004.

100. Guermazi A, Lafitte F, Miaux Y, Adem C, Bonneville JF, Chiras J. The dural tail sign beyond meningioma. *Clin Radiol* 60: 171-188, 2005.

101. H. Roger Lijnen, Begona Arzat, Berthe Van Hoef, Desire Collent, Paul J. Declerck. Inactivation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 by Specific Proteolysis with Stromelysin-1 (MMP-3). *Jour Biolog Chem*. Vol 278: 37645-37650, 2000.

102. Hakuba A, Nishimura S, Tanaka K, Kishi H, Nakamura T. Clivus meningioma: six cases of total removal. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 17: 63-77, 1977.

103. Hameed A, Gokden M, Hanna EY. Fine needle aspiration cytology of a primary ectopic meningioma. *Diag Cytopathol* 26: 297-300, 2002.

104. Hardell L, Carlberg M, Hansson Mild K. Pooled analysis of two case –control studies on the use of celluler and cordless telephones and risk of benign diagnosed during 1995-2003. *In J Oncol* 28: 509-518, 2006.

105. Haro H, Crawford HC, Fingleton B. Matrix metalloproteinase-3- dependent generation of a macrophage chemoattractant in a model of herniated disc resorption. *J Clin Invest* 105: 133-141, 2000.

106. Hasegawa M, Yamashima T, Kida S, Yamashita J. Membranous ultrastructure of human arachnoid cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 56: 1217-1227, 1997.
107. Hasselblatt M, Nolte KW, Paulus W. Angiomatous meningioma: a clinicopathologic study of 38 cases. *Am J Surg Pathol* 28: 390-393, 2004.
108. Hasso AN, Bell SA, Tadmor R. Intracranial vascular tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 4: 849-870, 1994.
109. Hele TL, Conley FK. Hemorrhage associated with meningioma: a case reported and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 43: 725-729, 1980.
110. Hentschel SJ, De Monte F. Olfactory Groove meningiomas. *Neurosurg Focus* 15:E4, 2003.
111. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, Zacher M, Onciu M, Behm FG, Razzouk BI, Riberio RC, Rubnitz J. Cumulative incidence of secondary neoplasms as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 297: 1207-1215, 2007.
112. Hájová E. Matrix metalloproteinases: their biological functions and clinical implications. *Bratis Lek Listy* 106(3): 127-132, 2005.
113. Hirsch B, Anja H, Siamak A, Stolke D. Tentorial meningiomas: Clinical Result in 81 Patients Treated Microsurgically. *Neurosurgery* 55: 108-118, 2004.
114. Ho DM, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Histopathology and MIB-1 Labeling Index Predicted Recurrence of Meningiomas. *Cancer* 94(5): 1338-1347, 2002.
115. Hodges FJ. III. Meningioma. In: Taveras JM, Ferrucci TJ: Diagnostic-imaging-intervention. Vol 3: Neuroradiology and Radiology of the head and neck. Philadelphia: JB Lippincott, 1989: s.1-21.
116. Hofmann B, Fahlbusch R. Surgical Management of convexity, parasagittal and falx meningiomas. In: Schmidek H, Roberts D, eds. Operative Neurosurgical Techniques: Indications, methods, and Results. Philadelphia: Elsevier Inc, 2006: s.721-738.
117. Hung PC, Wang HS, Chou ML, Sun PC, Huang SC. Intracranial meningiomas in childhood. *Zhonghua Min guo Xiso Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 35: 495-501, 1994.

118. Huszar M, Fanburg JC, Dickerson GR, Kirshner JI, Rosenberg AE. Retroperitoneal malignant meningioma: a light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 20: 492-499, 1996.
119. Hutzelman A, Palmie S, Buhl R, Freud M, Heler M. Dural invasion of meningiomas adjacent to the tumor margin on Gd-DTPA-enhanced MR images: Histopathologic correlation. *Eur Radiol* 8: 746-748, 1998.
120. Ildan F, Erman T, Gocer İ, 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 teh Midterm Follow-Up. *Skull Base* 17(3): 157-171, 2007.
121. Imaizumi S, Onuma T, Kamayema M, Ishii K. Symptom changes caused by movement of a calcified lateral ventricular meningioma: case report. *Surg Neurol* 58: 128-130, 2002.
122. Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy and outcome. *Surg Neurol* 25: 233-242, 1986.
123. Jallo GI, Benjamin V. TS meningiomas: microsurgical anatomy and surgical technique. *Neurosurgery* 51(6): 1432-1439, 2002.
124. Jason Rockhill, Majiej Mragula, Marc C. Chamberlain: Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus* 23(4): E1, 2007.
125. Joung HL, Burak S. Operative Outcome Following Meningioma Surgery: A Personel Experience of 600 Cases. In: *Meningiomas Diagnosis, Treatment and Outcome*. Springer Pres, 2008: s.209-212.
126. Joyce E. Rundhaug. Matrix Metalloproteinases, Angiogenesis, and Cancer. *Clinical Cancer Research* vol. 9: 551-554, 2003.
127. Jung HW, Yoo H, Peak SH, Choi KS. Long term outcome and growth rate of subtotally resected petroclival meningiomas: experience with 38 cases. *Neurosurg* 46: 567-575, 2000.
128. Jungling FD, Berenstain A. *Surgical Neuroangiography, vol II: Endovascular Treatment of Craniofacial Lesions. Vol II*. Berlin: Springer, 1987.

129. Kalem Z, Fitzpatrick MM, Ritter JH. Primary pulmonary meningioma: report of case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 121: 631-636, 1997.
130. Karasick JL, Mullan SF. A survey of metastatic meningiomas. *J Neurosurg* 39: 206-212, 1974.
131. Kayasu H, Kubo O, Tanaka M, Amano K, Kato K, Hori T. Clinical and radiological features related to growth potential of meningioma. *Neurosurg Rev* 29: 293-297, 2006.
132. Kepes JJ, Chen WY, Connors MH, Vogel FS. Chordoid meningeal tumours in young individuals with peritumoral lymphoplasma cellular infiltrates causing systemic manifestations of the Castelman's syndrome. A reported of seven cases. *Cancer* 62: 391-406, 1988.
133. Keppes JJ, Moral LA, Wilkinson SB, Abdullah A, Liena JF. Rhabdoid transformation of tumour cells in meningiomas: a histologic indication of increased proliferation varianty. Report of four cases. *Am J Surg Pathol* 22: 231-238, 1998.
134. Kerkela E, Saarialho-Kere U. Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer. *Exp Dermatol* 1: 109-125, 2003.
135. Kimura Y, Koga H, Araki N, Mugita N, Fujita N, Takeshima H, Nishi T, Yamashima T, Saido TC, Yamasaki T, Moritake K, Saya H, Nakao M. The involvement of calpain-dependent proteolysis of the tumor suppressor NF2 (merlin) in schwannomas and meningiomas. *Nat Med* 4: 915-922, 1998.
136. Kizana E, Lee R, Young M, Dorsch N, Soo Y. A review of the radiological features of intracranial meningiomas. *Australas Radiol* 40: 454-462, 1996.
137. Kleinman GM, Liszczak T, Tarlow E, Richardson EP Jr. Microcystic variant of meningioma. A light microscopic and ultrastructural study. *Am J Surg Pathol* 4: 383-389, 1980.
138. Knauper V, Cowell S, Smith B, Lopez-Otin C, O'Shea M, Morris H, Zardi L, Murphy G. The role of the C-terminal domain of human collagenase-3 (MMP-13) in the activation of procollagenase-3, substrate specificity, and tissue inhibitor of metalloproteinase interaction. *J Biol Chem* 272: 7608-7616, 1997.

139. Kobayashi S, Nakamura Y. Cerebellar convexity meningiomas. In Al-Mefty O, ed. *Meningiomas*. New York: Raven Pres, 1991: s.495-501.
140. 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. ss.173-174.
141. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudoa M, Morinoa M. The role of diffusion weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 1081-1088, 2001.
142. Korhonen K, Salminen T, Raitenen 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* 80: 1-7, 2006.
143. 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* 76: 1425-1430, 2005.
144. Kros JM, Cella F, Bakker SL, Paz YG, Egeler RM. Papillary meningioma with pleural metastasis: case report and literature review. *Acta Neurol Scand* 102: 200-202, 2000.
145. Kubota T, Hirano A, Yamamoto S. Fine structure of hyaline inclusion in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 41: 81-86, 1982.
146. Kuratsu J, Ushio Y: Epidemiological study of primary intracranial tumours in elderly people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 116-118, 1997.
147. Lampl Y, Barak Y, Achiron A, Sarova-Pinchas I. Intracranial meningiomas: correlation of peritumoral edema and psychiatric disturbances. *Psychiatry Res* 58: 177-180, 1995.
148. Lang FF, MacDonald OK, Fuller GN, De Monte F. Primary extradural meningiomas: a report of nine cases and review of the literature from the area of computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 93: 940-950, 2000.
149. Lanman TH, Becker DP. Falcian meningiomas. In Al-Mefty O, ed. *Meningiomas*. New York: Raven Pres, 1991: s.345-356.

150. Latchaw RE, Johnson EW, Kanl E. Primary intracranial tumors: Extra-axial masses and tumors of the skull base and calvarium. In: Latchaw RE, ed. MR and CT imaging of the head, neck and spine. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991: s.509-560.
151. 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: s.771-851.
152. Lee E, Grutsch J, Persky V, Glick R, Mendes J, Davis F. Association of meningioma with reproductive factors. *Int J Cancer* 119: 1152-1157, 2006.
153. Lieu AS, Hwang SL. Intracranial meningiomas and epilepsy incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res* 38(1): 45-52, 2000.
154. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost* 86: 324-333, 2001.
155. Liu M, Wei Y, Liu Y, Zhu S, Li X. Intraventricular meningiomas: a reported of 25 cases. *Neurosurg Rev* 29: 36-40, 2006.
156. Ljunggren B: The case of General Wood. *J Neurosurgery* 56: 471-474, 1982.
157. Louis DN, Budka H, von Delmlig A. Meningiomas. In *Pathology Genetics of Tumours of the Nervous System*. Kleihues P, Cavenne WK (eds). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997: s.134-141.
158. Louis DN, Hamilton AJ, Sobel RA, Ojemann RG. Pseudo psammomatous meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen: a true secretory meningioma. Case report. *J Neurosurg* 74: 129-132, 1991.
159. Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Delmling A. Meningiomas in: *Tumours of the Nervous System*. Lyon: IARC Press, 2000: s.176-184.
160. Lund LR, Romer J, Thomasset N. Two distinct phases of apoptosis in mammary gland involution: proteinase-independent and dependent pathways. *Development* 122: 181-193, 1996.

161. Magliulo G, Zardo F, Bertin S, D'Amico, Savastano V. Meningiomas of the internal auditory canal: two cases repotr. Skull Base 12: 19-26, 2002.
162. Mannello F, Gazzanelli G. Tissue inhibitors of metalloproteinases and programmed cell death: Conundrums, controversies and potential implications. Apopitosis 6: 479-482, 2001.
163. Mantle RE, Lach B, Delgado MR. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. J Neurosurg 91:375–83, 1999.
164. Marcy AL, Eiberger LL, Harrison R. Human fibroblast stromelysin catalytic domain: expression, purification, and characterization of a C-terminally truncated from. Biochemistry 30(26): 6476-6483, 1991.
165. 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 16: 486-491, 2005.
166. Mathiesen T, Khilstrom L, Karlsson B, Lindquist C. Potential complications following radiotherapy for meningiomas. Surg neurol 60: 193-198, 2003.
167. Matrisian L: Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. Trends. Genet, 6:121-12, 1990.
168. McDermott MW, Wulson CB. Meningiomas. In: Youmans JR, ed. Neurological Surgery, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: s. 2782-2825.
169. Mcdonald AJ, Salzman KL, Harnsberger HR, Gilbert E, Shelton C. Primary jugular foramen meningiomas: imaging appearance and differentiating features. AJR 182: 373-377, 2004.
170. Mehrazin M. ABO Blood Group Frequency and Brain Tumors. Asian Pacific J Cancer 6: 582-584, 2006.
171. Michelle D. Martin, Lynn M Matrisian. The other side of MMPs: Protective roles in tumor progression. Cancer Metastasis Rev 26: 717-724, 2007.

172. Miller NG, Golnick KC, Zeidman SM, North RB. Pneumosinus dilatans: a sign of intracranial meningioma. *Surg Neurol* 46: 471-474, 1996.
173. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg* 62: 18-24, 1985.
174. Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery* 57(3): 538-550, 2005.
175. Munk J, Peyser E, Gruszkiewicz L. Radiation induced intracranial meningiomas. *Clin Radiol* 20: 90-94, 1969.
176. Murtagh R, Linden C. Neuroimagine of intracranial meningiomas. *Neurosurg Clin North Am* 5: 217-233, 1994.
177. Müller F, O’Rahilly R. Segmentation in stage human embryos: the occipitocervical region revisited. *J Anat* 203: 297-315, 2003.
178. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 274: 21491-21494, 1999.
179. Nagel T, Peterson D, Klose U, Grodd W. The dural tail adjacent to meningiomas studied by dynamic contrast- enhanced MRI: a comparison with histopathology. *Neuroradiology* 36: 303-307, 1994.
180. Nakamura M, Rosef F, Dormiani M, Rose CM. Intraoperative auditory brainstem responses in patients with cerebellopontine angle meningiomas involving the inner auditory canal: analysis of the predictive value of the responses. *J Neurosurg* 102: 637-642, 2005.
181. Nakamura M, Roser F, Bundschuh O, Vorkapiç P, Sami M. Intraventricüler meningiomas: a review of 16 cases with reference to the literature. *Surg Neurol* 59(6): 491-503, 2003.
182. Nakamura M, Roser F, Michael J, Jacobs C, Sami M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 53: 62-71, 2003.

183. Ng HK, Poon WS, Goh K, Chan MS. Histopathology of post-embolized meningioma. *Am J Surg Pathol* 20: 1224-1230, 1996.
184. Niino M, Yatsushiro K, Nakamura K, Karatsu J. Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 25-28, 2000.
185. Nil TN, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yılmaz G, Turgut E. Primary intraosseous meningioma: CT and MRI appearance. *Am J Neuroradiol* 26: 2053-2056, 2005.
186. Nüket Üzümlü, Gülen Akyol, Ömür Ataoğlu. Histopathological parameters with Ki-67 and bcl-2 in the prognosis of meningiomas according the WHO 2000 classification. *Tumori* 94: 389-397, 2008.
187. O'Leary S, Adams WM, Parrish RW, Mukonoweshuro W. Atypical imaging appearance of intracranial meningiomas. *Clin Radiol* 62: 10-17, 2007.
188. O'Rahilly R, Müller F. Somites, spinal ganglia, and centra. *Cell Tissues Organs* 173: 75-92, 2003.
189. O'Rahilly R, Müller F. The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol* 45: 588-608, 1986.
190. Ojemann RG. Olfactory Groove meningiomas. In: Al Mefty ON. *Meningiomas*. New York Raven Pres, 1991: s.383-394.
191. Oka K, Go Y, Kimura H, Tomonaga M. Obstruction of the superior sagittal sinus caused by parasagittal meningiomas: The role of collateral venous pathways. *J Neurosurg* 81: 520-524, 1990.
192. 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* 66: 29-37, 2004.
193. Okami N, Kawamata T, Hori T, Takakura K. Surgical treatment of falcatentorial meningioma. *J Clin Neurosci* 8: 15-18, 2001.
194. Okuducu AF, Zils U, Michaelis SAM, Mawrin C, Von Deimling A. Increased Expression of Avian Erythroblastosis Virus E26 Oncogene Homolog 1 in WHO Grade 1

Meningiomas Is Associated With Elevated Risk of Recurrence and Is Correlated With The Expression of its Target Genes MMP-2 and MMP-9. *Cancer* 107: 1365-1372, 2006.

195. Olivero WC, Lister JR, Elwood PW. The naturel history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg* 83: 222-224, 1995.

196. Osaka K, Handa H, Matsunoto S, Yasuda M. Development of the cerebrospinal fluid pathway in the normal and abnormal embryos. *Child Brain* 6: 26-38, 1980.

197. Osborn AG. *Diagnostic Neuroradiology* Mosby- Year Book; 1994: ch: 14. s.579-625.

198. Oviedo A, Pang D, Zovickian J, Smith M. Clear Cell Meningioma: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 8: 386-390, 2005.

199. Ozonoff MB, Burrows EH. Intracranial classification. In: Newton TH, Potts DG, eds. *Radiology of skull and brain the skull*, vol 1, book 2. St Louis: CV Mosby, 1971: s.823-873.

200. Pacchioni A. *Dissertatio epistolaris ad Lucarn Schroeckium de glandulis conglobatis durae meningis humanae*. Francesco Buagni 1705.

201. Parkinson D. Extradural neural axis compartment. *J Neurosurg* 92: 585-588, 2000.

202. Peak SH, Kim SH, Chang KH, Park CK, Kim JE, Kim DG, Park SH, Jung HW. Microcystic meningiomas: radiological characteristic of the 16 cases. *Acta Neurochir* 147: 965-972, 2005.

203. Pecchioli Z. Storia di un fungo della dura madre operato coll' estirpazione dal professore Zanobi Pecchioli. *Nuovo Giorn dei Letterati-Scienze*, Pisa 36: 39-44, 1838.

204. Pereira-Filho NA, Soares FB, Chemale IV, Coutinho LMB. Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas. *Arq Neuropsiquiatr* 68(3): 346-349, 2010. **281**

205. Perret AG, Duthel R, Fotso MJ, Brunon J, Mosnier JF. Stromelysin-3 Is Expressed by Aggressive Meningiomas. *Cancer*. 1;94 (3): 765-72, 2002.

206. Perry A, Guthmann H. David, Reifenberger Guido. Molecular pathogenesis meningioma. *Journal of Neuro-Oncology* 70: 183-202, 2004.

207. Perry A, Lusk EA, Gutmann DH. Meningothelial hyperplasia: a detailed clinicopathologic, immunohistochemical and genetic study of 11 cases. *Brain pathol* 15: 109-115, 2005.
208. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC. Malignancy in meningiomas. A clinicopathologic study of 116 patients, with grading implication. *Cancer* 85: 2046-2056, 1999.
209. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Meningioma grading: an analysis of histological parameters. *Am J Surg Pathol* 21: 1455-1465, 1997.
210. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM. Rhabdoid meningioma: An aggressive variant. *J Neuropathol Exp Neurol* 57: 457-488, 1998.
211. Peter Black, Andrew Morokoff, Jacob Zauberman, Elizabeth Claus, Rona Carroll. Meningiomas: Science and Surgery. *Clinical Neurosurgery* volum 54: 91-99, 2007.
212. Petrulionis M, Valeviciene N, Paulouskiene I, Bruzaite J. Primary extracranial meningioma of the sinonasal tract. *Acta Radiol* 46: 415-418, 2005.
213. Philips LE, Frankelfend CL, Drangshold M, Koepsell TD, Van Belle G, Longstreth WT jr: Intracranial meningioma and ionizing radiation in medical and occupational setting. *Neurology* 64: 350-352, 2005.
214. Piatt JH, Campbell GA. Pineal region meningioma: report of two cases and literature review. *Neurosurgery* 12(4): 369-376, 1983.
215. Pieper D, Al-Mefty O. Petroclival/sphenopetroclival meningiomas, in Robertson JT, Coackham HB, Robertson JH: *Cranial Base Surgery*. London: Churchill Livingstone, 2000: s.449-472.
216. Pieper DR, Al- Mefty O, Hanada Y, Buechner D. Hyperostosis associated with meningiomas of the cranial base: Secondary changes or tumors invasion. *Neurosurgery* 44: 742-746, 2002.
217. Pirouzmand F, Tator CH, Rutka J. Management of hydrocephalus associated with vestibular schwannoma and other cerebellopontin angle tumors. *Neurosurgery* 48: 1246-1253, 2001.

218. Plater F. Observation in hominis affectibus plerisque, corpori et animo, functionun, dolore, aliave, molestia, et vitio, incommodantibus, libri ters. Ludovici Konig, 1614.
219. Preston MS, Mack W, Henderson BE. Gliomas and meningiomas in man in Los Angeles Country: investigation of exposures to N-nitroso compounds. IARC Sci Publ 105: 197-23, 1991.
220. Probst-Cousin S, Villagran-Lillo R, Lahl R, Schmid KW, Gullotta F. Secretory meningioma: clinical, histologic and immunohistochemical findings in 31 cases. Cancer 79: 2003-2015, 1997.
221. Rachlin JR, Rosenblum ML. Etiology and biology of meningiomas. In: AI-Mefty O (ed.) meningiomas. New York: Raven Pres, 1991: s.27-35.
222. Raco A, Agrillo A, Ruggeri A, Gagliardi FM. Surgical options in the management of falcotentorial meningiomas: report of 13 cases. Surg Neurol 61(2): 157-164, 2004.
223. Raco A, Bristot R, Domenicucci M, Cantore G. Meningiomas of TS. Our experience in 69 cases surgically treated between 1973-1993. J Neurosurg Sci 43(4): 253-260, 1999.
224. Radner H, Katenkamp D, Reifenberger G, Deckert M, Pietsch T, Wiestler OD. New Developments in the pathology of skull base tumors. Virchow's Arch 438: 321-335, 2001.
225. Reimensneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetic of meningiomas. Lancet Neurol 5: 1045-1054, 2006.
226. Richard A. Prayson: Pathology of Meningiomas. Meningiomas, Diagnosis, Treatment and Outcome 4: 31-43, 2008.
227. Roberts A, Sporn M. B. Regulation of endothelial cell growth, architecture, and matrix synthesis by TGF- β . Am. J. Resp. Dis 140: 1126-1128, 1989.
228. Robin C. Recherches anatomiques sur l'epithelioma des sereuses. J Anat 6: 239-288, 1869.

229. Roelvink NCA, Komphorts W, Van Alpert HA, Rao BR. Pregnancy-related primary brain and spinal tumors: *Arc Neurol* 44: 209-215, 1987.
230. Rohinger M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA. Incidence and clinicopathological features at meningioma. *J Neurosurgery* 71: 665-672, 1989.
231. Roki- Yzdi H, Sotoudeh H. Prevalence of dural tail sign in patients with different intracranial pathologies. *Eur J Radiol* 60: 42-45, 2005.
232. Roncaroli F, Scheithauer BW, Laeng RH, Cenacchi G, Abell- Alef P, Moschopulos M. Lipomatous meningioma. A clinicopathology study of 18 cases with special reference to the tissue of metaplasia. *Am J Surg Pathol* 25(6): 769-775, 2001.
233. 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* 12: 977-981, 2003.
234. Roosen N, Deckert M, Lumenta CB, Stork W, Gahlen D. Endotheliomatous meningioma with coalescing microcysts, presenting as a hypodense lesion with ring enhancement on computed tomography. *Neurochirurgia* 32: 160-163, 1989.
235. Rouleu GA, Wertelecki W, Haines JL, Hobbs WJ, Trofatter JA. Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to DNA marker on chromosome 22. *Nature* 329(6136): 246-248, 1987.
236. Rozario R, Adelman L, Prager RJ, Stein BM. Meningiomas of the pineal region and third ventricle. *Neurosurgery* 5(4): 489-485, 1979.
237. Russel EJ, George AE, Kricheff II, Budzilovich G. Atypical computed tomographic features of intracranial meningiomas: Radiological pathological correlation in a series of 131 consecutive cases. *Radiology* 135: 673-682, 1980.
238. Russell DS, Rubinstein LJ. The tumors of the nervous system. In: Russell DS, Rubinstein LJ editors. *Pathology of Tumours of the Nervous System*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989: s.452-506.
239. 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* 6: 180-184, 1994.

240. Ryan P, Lee MW, North JB, McMichael AJ. Risk factors for tumors of the brain and meninges: result from the Adelaide adult brain tumor study. *Int J Cancer* 51: 20-27, 1992.
241. 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* 14: 969-976, 2005.
242. Samii M, Ammirati M. *Surgery of Skull Base Meningiomas*. New York: Springer-Verlag, 1994: s.179-184.
243. 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(36): 128-137, 2003.
244. Sanson M, Cornu P. Biology of meningiomas. *Acta Neurochir* 142: 493-505, 2000.
245. Schmidt M. Über die pachionischen granulationen und ihr verhältnis zu den sarcomen und psammomen de dura mater. *Virchows Arch* 170: 429-476, 1927.
246. Scotnicki, Zask S, Neison EC, Albright JD, Levin JI, Design and synthetic considerationsof matrix metalloproteinase inhibitors. *Ann NY Acad Sci* 878: 61-72, 1999.
247. Sheehy JP, Crockard HA. Multiple meningiomas: a long-term review. *J Neurosurg* 59: 1-5, 1983.
248. Shigetaka A, Takashi H, Ryuichiro T, Yoshihiko F. Diffuse calvarial meningioma. *J Neurosurgery* 90: 970-973, 1999.
249. Shopiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequence. *Curr Opin Cell Biol* 10: 602-608, 1998.
250. Siddique K, Yamandra N, Gujrati M, Dinf D, Rao JS, Olivero W. Expression of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and urokinase plasminogen activator in human meningiomas. *International Journal of Oncology* 22: 289-294, 2003.

251. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 20: 22-39, 1957.
252. Sindou M, Auque J. The intracranial venous system as a neurosurgeon's perspective. *Adv Tech Stand Neurosurg* 26: 131-216, 2000.
253. Sindou M, Hallacq P. Venous reconstruction in surgery of meningiomas invading the sagittal and transverse sinuses. *Skull Base Surg* 8: 57-64, 1998.
254. Sindou M. Meningiomas invading the sagittal or transverse sinuses, resection with venous reconstruction. *J Clin Neurosci* 8: 8-11, 2001.
255. Sindou MP, Alvernia JE. Results of attempted radical tumor removal and venous repair in 100 consecutive meningiomas involving the major dural sinuses. *J Neurosurg* 105(4): 514-25, 2000.
256. Si-Tayeb K, Monvoisin A, Mazzocco C. Matrix Metalloproteinase 3 is Present in the Cell Nucleus and is Involved in Apoptosis. *The American Jour Patholog* Vol 169, 4: 1390-1401, 2006.
257. 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* 106: 1034-1440, 2007.
258. Snyder WE, Shah MV, Weisberger EC, Robert L. Presentations and patterns of late recurrence of olfactory Groove meningiomas. *Skull Base Surgery* 10: 131-139, 2000.
259. Stadnik TW, Chaskis C, Michotte A, Shabana WM, van Rompaey K, Luypeart R. Diffusion- weighted MR imaging of intracerebral masses: Comparison with conventional MR imaging and histologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 969-976, 2001.
260. Stam FC, van Alphen HAM, Boorsina DM. Meningioma with conspicuous plasma cell-lymphocytic components. A histopathological and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 49: 241-243, 1980.
261. Stetler-Stevenenson W. Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention. *J Clin Invest* 103: 1237-1241, 1999.

262. Strand S, Vollmer P, van de Abeelen L. Cleavage of CD95 by matrix metalloproteinase-7 induces apoptosis resistance in tumor cells. *Oncogene* 23: 3732-3736, 2004.
263. Stojinik P, Zidanik B, Kos J, Lah TT: Cathepsins B and L are markers for clinically invasive types of meningiomas. *Neurosurgery* 48(3): 598-605, 2001.
264. 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 Neuoro Oncol* 60: 235-245, 2002.
265. Symon L. Olfactory groove and suprasellar meningiomas. In: Kayenbuhl H, ed. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. New York: Springer- Verlag, 1977: s. 69-71.
266. Tirakotai W, Mennel HD, Çelik I, Hellwing D, Bertalanffy H, Riegel T. Secretory meningioma: immunohistochemical findings and evaluation of the mast cell infiltration. *Neurosurg Rev* 29: 41-48, 2006.
267. Tomita Y, Ono Y, Matsumoto K, Ohmoto T. Peritumoral brain edema intracranial meningiomas: effects of radiological and histological factors. *Neurosurgery* 49: 1046-1052, 2001.
268. Tsuchiya K, Mizutani Y, Hachiya J. Preliminary evaluation of fluid-attenuated inversion – recovery MRI in the diagnosis of intracranial tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 17: 1081-1086, 1996.
269. Tsumori Yamashima. Human meninges: Anatomy and Its Role in Meningiomas Pathology. *Meningiomas-Diagnosis, Treatment and Outcome*, 2008: s.3: 15-24.
270. Turazzi S, Cristofori L, Gambin R, Bricolo A. The pterional approach for the micro surgical removal of olfactory groove meningiomas. *Neurosurgery* 45: 821-825, 1999.
271. Turbin RE, Pokorny J. Diagnosis and treatment of orbital optic nerve sheath meningioma. *Cancer Control* 11: 334-341, 2004.
272. Turgut M, Özcan OE, Bertan V. Meningiomas in childhood and adolescence: a report of 13 cases and review of the literature. *Br J Neurosurg* 11(6): 501-507, 1996.

273. 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* 59: 5995-5998, 1999.
274. Valavanis A. Embolization of intracranial and skull base tumors. In *interventional Neuroradiology*. Valavanis A (ed.). Berlin: Springer, 1993: s. 63-91.
275. Vincent Lemaitre, Jeanine D'Armiento. Matrix Metalloproteinases in Development and Disease. *Birth Defects Research (Part C)* 78: 1-10, 2006.
276. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res* 92: 827-839, 2003.
277. Voss NF, Varionis FD, Heilman CB, Robertson JH. Meningiomas of the cerebellopontin angle. *Surg Neurol* 53: 439-446, 2000.
278. W.T. Longstreth, Leslie K. Dennis, Valerie M McGuire, Mark T Drangsholt, Thomas D. Koepsell. Epidemiology of Intracranial Meningioma. *Cancer Volum* 72 (3): 639-648, 1993.
279. Weber RG, Bastrom J, Wolter M, Baidus M, Collins VP, Reifenberger G, Lichter P. Analysis of genomic alterations in benign, atypical and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. *Proc Nat Acad Sci USA* 94: 14719-14724, 1997.
280. Weller RO. Microscopic morphology and histology of meninges. *Morphologic* 89: 22-34, 2005.
281. Wilkins R. Parasagittal meningiomas. In: Al-Mefty O, ed. *Meningiomas*. New York: Raven Pres, 1991: s.329-343.
282. Wilson CB. Meningiomas: genetics, malignancy, and the role of radiation in induction and teratment. The Richard C. Schneider Lecture: *J Neurosurg* 81: 666-675, 1994.-7
283. Yamazaki T, Tsukada A, Uemura K, Satou H, Tsuboi K, Nose T. Intraosseous meningioma of the posterior fossa. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 41: 149-153, 2001.

284. Yang S, Law M, Zagzag D, Wu HW, Cha S, Golfinos JG, Knopp EA, Johnson G. Dynamic contrast enhanced perfusion MR imaging measurements of endothelial permeability: differentiation between atypical and typical meningiomas. *Am J Neuroradiol* 24: 1554-1559, 2003.
285. Yasargil MG, Mortane RW, Curcic M. Meningiomas of the basal posterior fossa. *Adv Tech Stand Neurosurgery* 7: 1-115, 1980.
286. Yasargil MG. *Microneurosurgery of CNS tumors, Volum IV*, Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 1966: s.134-185.
287. 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* 38: 344-351, 2008.
288. 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.
289. Zaaroor M, Borovich B, Bassan L, Doron Y, Gruszkiewicz J. Primary cutaneous extravertebral meningioma: case report. *J Neurosurg* 60: 1097-1098, 1984.
290. Zanki H, Zang KD. Cytological and cytogenetical studies on brain tumors. 4. identification of the missing G chromosome in human meningiomas as no. 22 by fluorescence tecnique. *Humangenetic* 14: 167-169, 1972.
291. Zevgaridis D, Medele RJ, Hischa AC, Steiger HJ. Meningiomas of the sellar region presenting with visual impairment: impact of varios prognostic factors on surgical outcome in 62 patients. *Acta Neurochir* 143:471-476, 2001.
292. Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, Van Hauten C, Miller G, Mayer FB. Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol* 19: 493-505, 1995.
293. Zuleta EB, Londono RL. Meningiomas del IV ventricolo. *Acta Neurochir* 4: 228-232, 1955.