T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MENENJİOMALARDA MİCRO RNA 221/222; MİCRO RNA 143, MİCRO RNA 145 VE MİCRO RNA 22 EKSPRESYONLARI

Dr. Salim TEKİR

Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-1721 kod ile desteklenmiştir.

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MENENJİOMALARDA MİCRO RNA 221/222; MİCRO RNA 143, MİCRO RNA 145 VE MİCRO RNA 22 EKSPRESYONLARI

Dr. Salim TEKİR

Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Emre ÖZKARA

ESKİŞEHİR
2022

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2021-1721 kod ile desteklenmiştir.

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Salim TEKİR'e ait "Menenjiomalarda Micro RNA 221/222; Micro RNA 143, Micro RNA 145 ve Micro RNA 22 Ekspresyonları" adlı çalışma, jürimiz tarafından Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Dr. Öğr.Üyesi Emre ÖZKARA Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Murat VURAL Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Emre DELEN Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun **...../**……./…….Tarih ve ……./…. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında asistanlık eğitimime başladığım günden bu yana, bana bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren sayın hocalarım; Prof. Dr. Tevfik Erhan COŞAN'a, Prof. Dr. Ramazan DURMAZ' a, Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ'a, Prof. Dr. Murat VURAL' a, Doç. Dr. Zühtü ÖZBEK'e, Dr. Öğr. Üy. Emre ÖZKARA'a, Dr. Öğ. Gör. Gültekin BAŞ'a teşekkür ederim. Tez hastalarının genetik çalışmalarında bilgi ve deneyimlerini sunan Genetik ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Sevilhan ARTAN'a, Doç. Dr. Oğuz ÇİLİNGİR'e ve Dr. Öğ. Üy. Ebru ERZURUMLUOĞLU GÖKALP'e, teşekkürlerimi sunarım. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım. Tez istatistik çalışmalarımda bana yardımcı olan Biyoistatistik ABD öğretim üyesi Dr. Öğr. Üy. Hülya ÖZEN'e teşekkürlerimi sunarım. Beş yıllık asistanlık eğitim hayatım boyunca birlikte yoğun bir eğitimden geçtiğim iş arkadaşlarım Op. Dr.Turan Kandemir, Op. Dr. İpek YAĞMUR, Op. Dr. Utkan TOPÇU, Dr. Gizem ESEN, Dr. Gizem BAŞYAZICI, Dr. Hüseyin Ömer KESKİN, Dr.Gülbahar ÇİFTÇİ, Dr.Tuğçe GÖR, Dr.Muhammed Murat TEKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Tekir, S. Menenjiomalarda Micro RNA 221/222, Micro RNA 143, Micro RNA 145 ve Micro RNA 22 Ekspresyonları; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022. Bu çalışmada menenjıoma nedeniyle opere olan hastalardan alınan örneklerin ve sağlıklı duradan alınan örneklerdeki belirtilen miRNA düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. ESOGÜ Nöroşirurji bölümünde menenjioma tanısı ile opere edilen 19 hasta ile, serebrovasküler olay nedenli dekompresif kraniektomi yapılan 13 bireyin dokusu çalışmaya dahil edilmiştir. İncelenen parametreler; miRNA 221/222; miRNA 143; miRNA 145; miRNA 22 düzeyleridir. Ayrıca miRNA düzeylerinin menenjıomalarda grade ile ilişki ve prognoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmamızda menenjioma miRNA farklı alt tiplerinin ekspresyonlarının normal sağlıklı dokudan farklı olduğunu ortaya koymuştur. Grade yüksek menenjıomalı saptanan hasta sayısı arttırılarak miRNA ekspresyonu ile grade düşük menenjıomalarda karşılaştırıldığında miRNA Ekspresyonu ile grade ile ilişkili olacağı değerlendirilmesi yapılmasında daha anlamlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: menenjıoma, dura, miRNA, rekürrens, prognoz

Destekleyen Kurumlar: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

ABSTRACT

Tekir, S. miRNA-221/22; miRNA-143; miRNA-145; miRNA-22 Expressions in meningiomas; Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Neurosurgery Residency Thesis. Eskişehir 2022. In this study, it was aimed to compare the miRNA levels of the samples taken from the patients who were operated for meningioma and the samples taken from the healthy dura. The tissues of 19 patients who were operated on with the diagnosis of meningioma in the ESOGU Neurosurgery department and 13 individuals who underwent decompressive craniectomy due to cerebrovascular accident were included in the study. Examined parameters; miRNA 221/222; miRNA 143; miRNA 145; miRNA 22 levels. In addition, the relationship of miRNA levels with grade and prognosis in meningiomas was evaluated. Our study revealed that the expressions of different subtypes of meningioma miRNA were different from normal healthy tissue. By increasing the number of patients with grade high meningiomas, it may be more meaningful to evaluate that miRNA expression will be associated with grade when compared with miRNA expression in low grade meningiomas

Key Words: meningioma, dura, miRNA, recurrence, prognosis

Supported by Eskisehir Osmangazi University Scientific Research Projects Coordination Unit

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Menenjiomalar	3
2.1.1 Yaş ve Cinsiyet	3
2.1.2 Risk Faktörleri	4
2.1.3 Semptom	6
2.1.4 Radyolojik Tanı	7
2.1.5 Histolojik Sınıflandırma	11
2.1.6 Tedavi	15
2.1.7 Genetik	26
2.2 mi-RNA	30
2.2 mi-RNA 22	31
2.2.2 mi-RNA 143/-145	34
2.2.3 mi-RNA 221/222	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36

3.1 Çalışma Grubu 36

3.2 RNA İzolasyonu 38

4. BULGULAR 46

5. TARTIŞMA 53

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 56

KAYNAKLAR 57

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
CUSA	Cavitron Ultrasonic Surgical Aspiratör
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSA	Dijital Subtraksiyon Anjiografi
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
IR	İyonize Radyasyon
miRNA	MicroRNA
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NF	Nörofibrimatözis
RNA	Ribonükleik Asit
RT	Radyoterapi
WHO	World Healty Organization

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1 Direk Grafide Sağ Paryetalde Vasküler Artış Düzensizlik 9

2.2 58 yaşında patolojisi grade I menenjiom olarak gelen kadın hastanın sol frontal bölgeyerleşimli kalsifiye kitlenin BT görüntüsü 9

2.3. 63 yaşında patolojisi atipik menenjiom olarak gelen erkek hastanın sol frontal bölgede homojen kontrast tutan T1 ağırlıklı aksiyel MR görünümü 10

2.4 48 yaşında patolojisi grade 2 menenjiom erkek hastanın sol frontalde T1 ağırlıklı kontrastlı bol vaskülarite içeren sağa doğru belirgin subfalsian herniasyon içeren aksiyel görüntüleme 10

2.5. Bol Vasküler Yapı İçeren Menenjıom Grade II Embolizasyon-Dsa Görüntüsü 11

2.6. Grade I Menenjiom Patolojik Kesitler 14

2.7. Grade II Menenjiom Patolojik Kesitler 15

2.8. Grade III Menenjiom Patolojik Kesitler 15

2.9. Pre op embolizasyon uygulamış patolojisi atipik menenjiom olan makroskobik görüntüsü. Vasküler yapılara uygulanan embolizan maddeler görünmekte 18

2.10 Far Lateral Yaklaşımla Total Eksize Edilen Foramen Magnum Menenjiomu 18

2.11 Olgu Grubuna Dahil Olan Grade I Menenjiomalar; Sol 72 Saat İçinde Çekilen Post Op Görüntü, Sağ Pre Op Görüntülemesi (Tüm Olgular Simpson Grade I) 19-21

2.12 Olgu Grubuna Dahil Olan Grade II Menenjiomalar; Sol 72 Saat İçinde Çekilen Post Op Görüntü, Sağ Pre Op Görünütlemesi (Tüm olgular Simpson Grade I) 22

2.13 İntraoperatif çevresi pedilerle korteksten sıyrılmış ortaya konulmuş menenjiom olgusu 23

2.14 Cerrahi olarak total eksize edilen simpson grade II menenjiom olgusuna ait CUSA yardımıyla debulk edilip bipolar ile dura koagule edilen görüntü 23

2.15 Menenjıom total eksizyonu sonrasında intra operatif görüntü;dura,korteks ve total eksize edilen kitlesel lezyon sahası 24

2.16 Sağ Kavernöz Sinüste 2.9 cm Boyutunda Menenjioma Gamma Knife Işın Cerrahisi 25

4.1 miR-143, miR-145, miR22 ve miR221 ekpresyon düzeyleri. 47

4.2 Gruplar arası ortalama $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı 48

4.3 Grade1 -Grade2 olgular ve kontrol grubunun ortalama $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı 48

4.4 Grade1-Grade2 olgular ve kontrol grubunda ortalama miR-22 $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı 49

4.5 Grade1-Grade2 olgular ve kontrol grubunda ortalama miR-143 $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı 50

4.6 Grade1-Grade2 olgular ve kontrol grubunda ortalama miR-145 $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı 51

4.7 Grade1-Grade2 olgular ve kontrol grubunda ortalama miR-221-222 $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı 52

TABLOLAR

Sayfa

2.1 2007 Menenjiom Sınıflandırılması ve Derecelendirme Kriterleri 12

2.2 Grade I Menenjiom alt tipleri morfolojik özellikleri 13

2.3 Simpson Gradelemesi 17

2.4 Menenjiomların oluşum-atipik ve anaplaziye genomik değişikliklerin hipotetik modeli 28

2.5 Menenjioma ile ilişkili Sendromlar ve Genetiği 29

2.6 Menenjiom Genetik Mekanizması 29

2.7 miRNA yolakları 31

2.8 Kadın Kanserlerinde miR-22' nin doğrulanmış hedef genleri 32

3.1 Çalışma sırasında kullanılan cihazlar 37

3.2 Çalışma sırasında kullanılan sarf malzemeler 37

3.3 SanPrep Column microRNA Miniprep Kit içerisinde yer alan sarflar ve miktarları 38

3.4 cDNA aşamasında kullanılan kimyasallların listesi 40

3.5 Poly (A) Reaksiyonu Hazırlanması 41

3.6 Poly (A) kuyruğu reaksiyonu PCR şartları 41

3.7 Adaptör Ligasyon Reaksiyonu hazırlanması 41

3.8 Adaptör Ligasyon Reaksiyonu PCR koşulları 42

3.9 RT Reaksiyonu Miksi hazırlanması. 42

3.10 RT Reaksiyon Miksi PCR koşulları 43

3.11 miR-Amp Reaksiyonu Miksi hazırlanması 43

3.12 miR-Amp Reaksiyon Miksi 43

3.13 Real-Time PCR reaksiyon miski hazırlanması 44

3.14 Real-Time PCR reaksiyon miski PCR koşulları 44

4.1 Olguların tanı dağılım oranları 46
4.2 miR-143, miR145, miR-22 ve miR-221 kontrol ve olgu gruplarında istatiksel karşılaştırılması 46
4.3 miRNA Ekspresyon Düzeylerinin Gruplar arası Kat Değişimleri 49

1. GİRİŞ

Menenjiomalar araknoid kap hücrelerinden köken alan yaklaşık tüm intrakranıyal tümörler içinde %13-26 sıklıkta görülen genellikle bening tümörlerdir(1). Otopsi çalışmalarında yaklaşık %30 olarak saptanmıştır. Araknoid kap hücreleri beyin ve kafatası arasında , ventrikül içerisinde ve tüm omurilik boyunca bulunur. Hücresel bileşiminin ve yerleştiği bölgelerin dağılımının çok çeşitli olması nedeniyle Cushing, bu tümörler için histolojik yapı ve lokalizasyonlarına yönelik bir isimlendirme yapmaktan çekinmiştir. Bu yüzden önce doku isimlendirmesi yaparak bu tümörler için meningotelyoma, sonra da halen bugün kullandığımız ‘’menenjioma’’ terimi kullanılmış ve 1922 yılında 85 vakalık bir seri yayınlamıştır(112). Menenjiomalar sıklıkla kalsifiye olup en sık falks, konveksite ve sfenoid kemiğe yerleşirler. 1990 yılında Al Rodhan ve Laws, 1991’de Bakay menenjiomalar hakkında hazırladıkları raporda tarih öncesi çağlardan beri insan kafataslarında hiperostoza yol açtıkları ve çoğu zaman bu sayede tanınabildikleri bildirilmiştir(113,114). Menenjiomaların histolojik derecelendirme WHO derecelendirmesine göre yapılmaktadır. Yaklaşık %90 ı WHO grade I; %5-7’ yi atipik meninjiomlar grade II; %1-3 Anaplastik grade III oluşturmaktadır(1). Kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır(K/E: 2/1)(3). 35-54 yaş arası kadınlarda daha fazla görülür. En sık sağlık kuruluşlarına başvuru nedeni baş ağrısıdır. Risk faktörleri; iyonize radyasyon, genetik predispozisyon, hormonal faktörler, meme kanseri, obezite ve diğer faktörlerdir.

miRNA; yaklaşık 21-23 nükleotid uzunluğunda tek iplikli RNA molekülü türüdür. Gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynar miRNA’ lar kodlamayan RNA’ lardandır(73-74). Yani DNA’dan transkripsiyonu yapılan ama proteine çevirisi yapılmayan genler tarafından kodlanırlar. miRNA lar önce birincil ya da primer transkript veya pri-miRNA olarak yazılırlar. Bu transkriptlerin birer başlığı poli-A kuyruğu vardır. Bunlar işlem görüp hücre çekirdeğinde pre-miRNA olarak bilinen kısa 70 nükleotid uzunlukta sap ilmik şekilde, öncül(prekürsör) yapılara dönüşür. Bu işlenme hayvanlarda micro işlemci kompleks adlı bir protein kompleksi tarafından gerçekleştirilir. Micro işlemci komplekste drosha adlı bir nükleaz ve pahsa adlı çift

iplikli RNA bağlayıcı bir protein bulunur. Pre-miRNA' lar sonra sitoplazmada dicer adlı endonükleaz ile etkileşerek olgun miRNA dönüşürler.

İlk miRNA, Lee ve çalışma arkadaşları tarafından 1993 yılında Victor Ambros laboratuarında keşfedilmiş olmakla beraber(115); miRNA terimi 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır(116). Kanser patogenezi üzerindeki miRNA'ların rolünü, Calin ve arkadaşları ilk kez 2001 yılında Kronik Lenfositik Lösemili hastalarda yaptıkları moleküler çalışmaya ortaya koymuşlardır.(117) 2003 yılında Michael ve arkadaşları, ilk olarak insanlardaki solid tümörlerde (kolonik ve rektal adenom karsinomlar) normal dokular ile karşılaştırıldığında ekspresyon seviyeleri değişmiş olan miRNA'ları rapor edilmiştir(118). Bazı miRNA' lar ise hem tümör süpresör hem de onkogen karakter sergileyebilir. Kronik lenfositik lösemi ve akciğer kanserinde bir tümör süpresör, meme kanserinde ise bir onkogen olarak fonksiyon gösteren miR-29a'dır(119).

Bu bağlamda 2021 yılında ESOGÜ Nöroşirurji kliniğinde opere edilen menenjıoma tanılı hastadan alınan materyal ve dekompresyon yapılan sağlam duralardan alınan materyal örneklerinin miRNA 221/222, miRNA 143, miRNA 145, mi RNA 22 ekspresyon düzeylerinin düşük veya yüksek olmasının menejıomlarda tanımlayıcı olacağı ve menenjiomaların derece prognoz ve nüks anlamlı olacağını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Menenjiomlar

Menenjiomalar araknoid kap hücrelerinden köken alan yaklaşık tüm intrakranıyal tümörler içinde %13-26 sıklıkta görülen genellikle bening tümörlerdir(1). Nüfusun yaklaşık %2-3'ünde spontan asemptomatik menenjioma rastlanılmaktadır(2). Otopsi çalışmalarında yaklaşık %30 olarak saptanmıştır. Bening karakterli bir hastalık olarak bilinmesine rağmen, bunlar dural tabanlı tümörler, çeşitli spesifik olmayan yerleşim yerleri ile ortaya çıkan morbiditeye yol açabilir. Menenjiomaların histolojik derecelendirme WHO derecelendirmesine göre yapılmaktadır. Yaklaşık %90 ı WHO grade I; %5-7' yi atipik meninjiomlar grade II; %1-3 Anaplastik grade III oluşturmaktadır(1). Menenjıomalar meninkslerin bulunduğu her yerde görülürlerse de parasagittal, falks, konveksite olfaktor oluk, tüberkulum sella, sfenoid kanat, serebellopontin açı, klivus, foramen magnum gibi bölgelerde daha sık olarak yerleşir(3). Menenjıomalar orbitada, daha nadir olarak da extrakalvarial veya ektopik lokalizasyonlarda bulunabilirler.

2.1.1 Yaş ve Cinsiyet

Menenjiomaların yaş ile birlikte görülme sıklığı artar, tanı anında ortanca 66'dır.(4) Yaşla birlikte çarpıcı şekilde görülme sıklığı artar. 40 yaş üstü hastalarda insidans oranı 18.69 / 100.000, 0-19 yaş arası ise 0.16 / 100.000'dir(4). 40+ yaş, 15-39 yaş ve 0-14 yaş arası hastalarda meningiomlar % 43.6,% 15.6,ve tüm MSS tümörlerinin sırasıyla% 1.7'si dir. Pediatrik menenjiomalar tüm menenjiomaların % 2'den azını, tüm çocukluk çağı beyin tümörlerinin ise %3'ünden azını oluştururlar(5). Çocukluk çağı serilerini oluşturan olguların önemli bir kısmı NF-2 ile ilişkili olup, çocukluk çağı meningiomları yetişkin çağa göre daha malign davranış gösterirler ve erkek dominansı vardır(6). Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla yaklaşık 2/1; grade yükseldikçe grade II ve III menenjiomlarada kadın erkek oranı eşitlenip hatta erkek baskınlığı görülmektedir(7). 35-54 yaş arası kadınlarda en sıktır.

2.1.2 Risk Faktörleri

Obezite

Beden kitle indeksi ve vücut yağ yüzdesi arasında menenjioma arasında ilişki gösterilmiştir. Hem obezitede hem de menenjiyomlarda daha yüksek IGF-1 seviyeleri saptanmış, bu tümörlerin gelişiminde bir rol olduğunu akla getirmektedir(8). Bir başka çalışmada obezitenin kadınlarda menenjiyom gelişim riskini arttırdığı fakat erkeklerde benzer bir ilişkiye sahip olmadığı gösterilmiştir(9).

İyonize Radyasyon

İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, menenjiyom için tek çevresel risk faktörüdür(10) ve bildirilen riskler insidansta 6-10 kat arasında değişir. Radyasyona bağlı gelişen menenjioma üzerine ilk vaka 1953'te Mann ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Optik sinir gliomu rezeksiyonu yapılan 6 yaşında bir kız çocuğunda radyoterapi sonrası 4. üncü yılda menenjiom geliştiği saptanmıştır(11). Günümüzde radyasyonun menenjiom gelişimi üzerindeki rolü kesin olarak bilinmektedir(12). Düşük doz (<10Gy), orta doz (10-20Gy) ve yüksek doz (>20Gy) radyasyonla meningiom gelişme riski araştırılmıştır. Özellikle çocuklarda orta ve yüksek doz radyasyon tümör oluşumu ile ilişkilidir(13). Kafa derisinin tinea kapitisini tedavi etmek için kullanılan 8 Gy ile düşük dozlu ışınlama, 35 yıllık bir latans döneminden sonra yaşam boyu riski %2.3 olan tek veya çoklu menenjiomlarla ilişkilendirilmiştir(14). Menenjiomlar, iyonize radyasyonun neden olduğu en yaygın beyin neoplazisidir. Hiroşima ve Nagazaki atom bombasından kurtulanlarda menenjiyom insidansı artmıştır(15) ve daha uzak hastalarda menenjiyom gelişme riski azalmıştır. Radyasyona bağlı menenjiomalar, daha erken ortaya çıkma, daha sık multipl menenjiom sıklığı ve yüksek grade ile saptanır ve tedaviden sonra yineleme olasılığı yüksektir(16).

Hormon

Meme kanseri ve menenjiom arasındaki bağlantı, menenjiomların kadınlarda dominansı, menenjiomların gebelikte ve menstruel döngünün luteal fazında büyümelerini gösteren çalışmalar, bazı menenjiomlarda hormonal reseptörlerin varlığı, menenjiomların oluşumunda hormonal faktörlerin etkisini akla getirmektedir. Menarş yaşı ile menenjiom riskini araştıran iki olgu kontrol çalışmasında anlamlı bağlantı bulunmamıştır(17,18). Erken

yaştaki gebeliğin ve 3 veya daha fazla gebeliğin menenjiom için koruyucu olduğu saptanmıştır(18). Anne sütü verme süresini inceleyen bir çalışmada ise menenjiom gelişimi açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(19). Menopozdaki kadınlarda menenjioma gelişme ihtimali düşüklüğü belirtilmiş(20); fakat sonraki çalışmalarda teyit edilememiştir(21). Menenjiomalarda progesteron ve östrojen reseptör varlığı yaklaşık 30 yıldır bilinmektedir. Wolfsberger ve ark. 1998 sonrası yapılan 26 çalışmada menenjiomlarda progesteron reseptör pozitifliğini ortalama %69 olarak bildirmişlerdir ancak bu oran serilerde %10 ile %100 arasında değişkenlik göstermektedir(22). Progesteron reseptör pozitif menenjiomlar, östrojen reseptör pozitiflere göre daha yüksek olarak raporlanmıştır(23). Progesteron reseptörü sıklıkla WHO evre 1 tümörlerde pozitif olduğundan, tümör progresyonunun reseptör ekspresyonunu azalttığı ve anti-progesteron tedavi etkinliğini azalttığı savunulmaktadır(24). Hormon replasman tedavisinin(HRT), menenjiom oluşumu üzerine etkileri incelendiğinde vaka-kontrol çalışmalarında anlamlı ilişki bulunmamış, spinal menenjiomlarla sınırlı bir vaka-kontrol çalışması sadece östrojen içeren HRT'lerle riskin düştüğünü göstermiş, diğer çalışmalar ise riski arttırdığını tespit etmiştir(25,26,27). Menenjiom ve oral kontraseptif ilişkisini inceleyen çalışmalarda ilişki bulunmadığı veya oral kontraseptiflerin koruyucu olduğuna dair çalışmalar ortaya konmuştur.

Mesleki(Pestisit/Herbisit/Diyet/Alerji)

Menenjiom gelişimi ile ilgili meslekler; karsinom gelişimine neden olan ajanlara maruz kalınması ve tanı almanın daha kolay olduğu meslekler olarak iki kategoride sınıflanabilir(28). Pestisit, solventler, nitroz bileşenleri, kurşun, kalay ve kadmiyumla çalışanlarda menenjiom riski artmış bulunmuştur(29). Çiftçiler küresel olarak genel nüfustan daha düşük kanser riski mevcuttur fakat merkezi sinir sistemi de dahil olmak üzere bazı belirli kanser bölgeleri için daha yüksek bir risk teşkil eder. Bu sonuçlar bir metaanaliz ile doğrulanmıştır(30). Çiftçilerde çeşitli beyin tümörleri riskinde istatistiksel olarak anlamlı % 30 artış olduğu bulunmasına rağmen(31), bir Fransız çalışması, analiz en çok maruz kalan deneklerle sınırlı olsa bile, pestisit maruziyeti ve menenjiyom riski ile bir ilişki bulamamıştır(32). Mesleki herbisit kullanan kadınlarda menenjiyom gelişme riski önemli ölçüde artmıştır. Diyet ve menenjiyomlar arasında bir ilişki bulunamadı. Schneider ve ark yapılan bir araştırmada: Almanya' dan 7466 denek içeren bir vaka kontrol anketinde;

Daibetes mellitusun kadınlarda arteriyel hipertansiyonun yanı sıra menenjiomlarla ilişkili olduğunu, romatizmal artritin ise negatif bir ilşkisi olduğu belirtilmiştir(33). Menenjiomlarla ilgili altı çalışmayı içeren bir meta-analiz, alerji ve menenjiom arasında net bir ilişki bulamamıştır(34). Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, genel allerji göz önünde bulundurarak bu sonuçla uyumluydu, ancak egzama riskinin azaldığı gösterilmiştir(35). Aşırı eksprese edilen tümör antijenlerini hedeflemede herhangi bir immünoglobuline göre üstün etki gösteren atopik alerjinin bir biyobelirteci olan IgE ile doğal immün sürveyansında pozitif bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir(36).Menenjiomalı hastaların serum IgE seviyeleri kontrol deneklerinden daha düşüktür. Dahası, hiper-reaktif bir bağışıklık sisteminin kanserli hücreleri tanıma ve öldürmede daha yetenekli olduğu gösterilmiştir. IgE ile donanmış makrofajlar, eozinofiller ve mast hücreleri bu nedenle antitümör bağışıklığında daha güçlü efektörler olabilir.

2.1.3 Semptomatoloji

Menenjiomların anatomik dağılımı araknoid villusların yerleşimi ile korelasyon gösterdiğinden, menenjıomlar beynin tüm lokalizasyonlarında görülmesine karşılık en sık parasagittal bölgede bulunur; bunu falks, sinüs kavernözü ve tüberkülum sella takip eder(37). Spinal bölgede en sık dorsal omurgada ardından servikal bölgede bulunur. Beyinde en sık frontal bölgede görülen menenjıomlar çoğunlukla klinik bulgu vermeden önemli boyutlara ulaşırlar. Menenjiom semptomları bulunduğu lokalizasyonla birlikte değişkenlik göstermektedir. Konveksite menengiomları klinik olarak baş ağrısı, mental bozukluklar, görme bozuklukları ve nöbet görülmektedir. Olfaktor oluk menenjiomaları çoğunlukla baş ağrısı, kişilik değişiklikleri, hafıza kayıpları, görme kayıpları, koku alma bozukluğu ve nöbet ile prezente olmaktadır(38). Papil ödem ve homonim hemianopsi ilerlemiş anterıor parasagittal menenjıomların karakteristik özellikleridir. Anterıor falks menenjıomları sıklıkla uzun bir baş ağrısı ve optik atrofi anamnezi dışında apati ve demans ile kademeli kişilik değişiklikleri neden olur. Frontal kafa tabanı menenjıomları olan hastalar en sık görme bozukluğu(%54), baş ağrısı(%48), anosmi(%40), zihinsel değişiklikler(%34) ve nöbetlerden(%20) şikayet ederler(39). Tüberkülum sella menenjıomları klinik olarak genellikle asimetrik görme kaybı ile başvururlar. Tek taraflı optik atrofi saptanan bir bulgudur. Görmede saptanan patoloji cerrahi girişim gerektirmektedir. Lateral sfenoid kanat menenjıomları genellikle ağrısız tek taraflı

ekzoftalmiye neden olur, bunu tek taraflı görme ve işitme kaybı izler. Temporal lobda lokalize tümörler genellikle nöbetlere neden olurlar. Suprasellar menejıomlu hastaların çoğunda hormonal anormallikler bulunur. Klinoidal menenjıomlar çok çeşitli görme bozukluklarına, kraniyal sinir felçlerine ve ekzoftalmiye neden olur. Peritorküler menenjiomlar oksipital lob veya serebellum basısına bağlı olarak oksipital lokalize baş ağrısı, papil ödem ve homonim alan defisitlerinin yanı sıra ataksi, dismetri, hipotoni ve nistagmus gibi nörolojik semptomlarla beraber kendini gösterir.

İlk semptom olarak epileptik nöbetlerin menenjıom hastalarının %20-50 sinde meydana geldiği bildirilmektedir. 222 ardışık cerrahi gerektiren menenjıom hastalarının hastaların %26.6 sı ilk semptom olarak epilepsi ile başvurmuş(40). Temporal lobda preoperatif epilepsi insidansı oksipital lobdan sekiz kat, paryetal loblardan iki kat daha yüksektir. Epilepsinin peritümöral ödem ile güçlü korelasyon birlikteliği bulunmuş; ancak histolojik alt tip ile birliktelik görülmemiştir. Menenjiomun operatif olarak çıkarılması preoperatif epileptik nöbet geçiren hastaların %62,7' sinde epilepsi atağı post operatif sonlandığı görülmüştür. Operasyon öncesi epilepsi öyküsü olmayan hastaların operasyon sonrası yaklaşık %20'sinde operasyon sonrası nöbet görülmüş ve bu topluluğun %70'inde başarıyla nöbet kontrol altına alınmıştır.

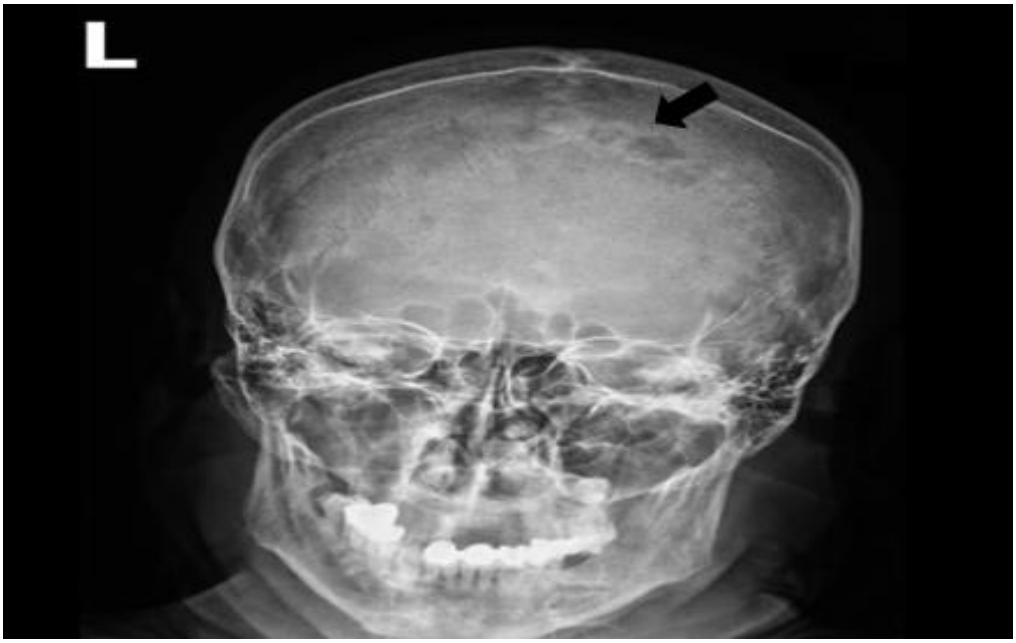
2.1.4 Radyolojik Tanı

Menenjiomaların tanısında tüm radyolojik tetkiklerden yaralanılmaktadır. Bunlar sırasıyla direkt kafa grafisi, anjıografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntülemedir. Direkt kafa grafilerinde en sıklıkla izlenen bulgu hiperostozdur. Bu bulgu kemiğin tümör invazyonundan olabileceği gibi, invazyon olmaksızın kemiğin reaksiyonu ile de görülebilir. Kalvaryumun iç tabakasında meningial arterlere ait olukların artması ve foramen spinozumun genişlemesi menenjiom vakalarında rastlanılan fakat menenjiomalar için karakteristik olmayan bulgulardır.

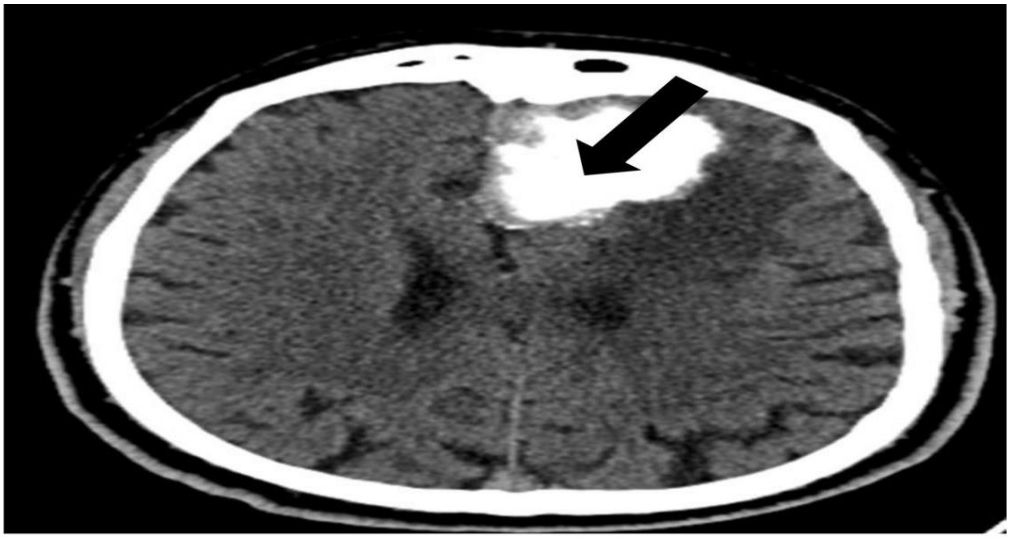
Anjiografi menenjiomaların tanısında geçmişe oranla daha az tercih edilmekte; fakat vasküler yapıların tümörlerle ilişkisini ortaya koyduğu için cerrahi planlanmada önemi büyüktür. Bol vasküler yapı içeren tümörlerde embolizasyon kararı verilmesinde yardımcı olur. Anjiografide tümör besleyici arterlerin artması ve genişlemesi, tümör

boyanması, erken venöz boşalma, ana damarlarda yer değiştirme bulguları görülebilir. Embolizasyon sonrası hasta en geç 24 saat içerisinde ameliyata alınmalıdır.

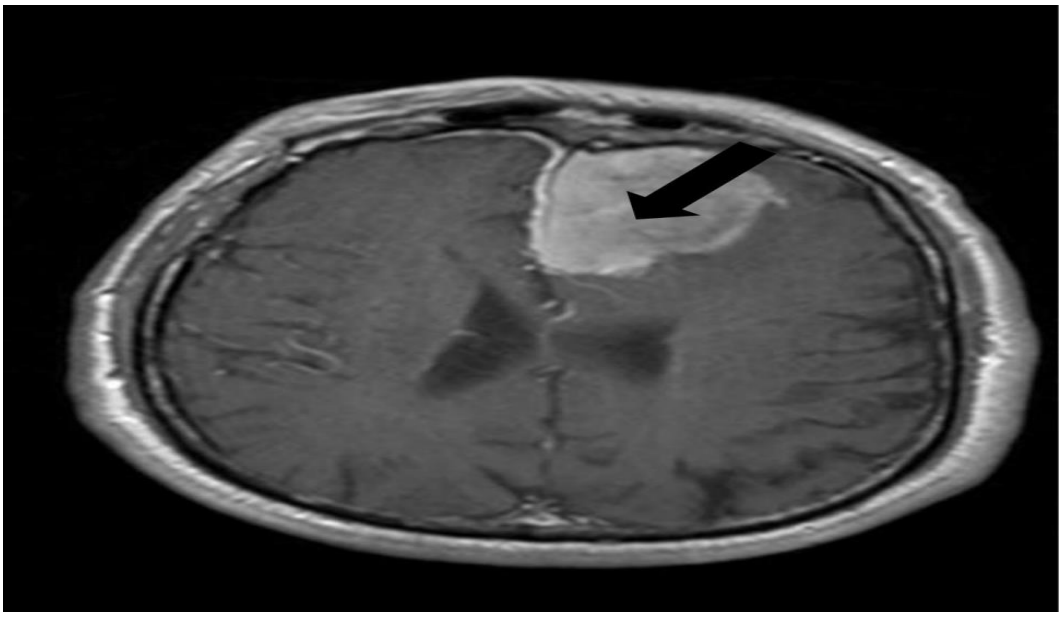
Magnetik rezonas ve bilgisayarlı tomografi menenjiomalarda önemi büyük olup iki tanı metodunun birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Beyin BT'de hipodens veya izodens(%25 izodens ve %75 oranında hiperdens) geniş dural tabanlı, kontrast sonrası yoğun ve homojen kontrast tutulumu kitle olarak görülürler. Kontrastsız BT'de %85, kontrastlı BT'de %95 oranında saptanmaktadır(41). Bugün için menenjıomaların tanısında en gelişmiş yöntem MRG dir. T1 ağırlıklı nonkontrast MRG görüntümelerinde izointens veya hafif hipointens, T2 ağırlıklı değişken sinyal özelliğinde, kontrastlı T1' de homojen yoğun kontrast tutulumu gösteren çoğunlukla iyi sınırlı geniş dural tabanlı, genellikle dural kuyruğu olan kitle olarak görülürler. MRG' de menenjiomalar için dural kuyruk karakteristik olduğu kabul edilmekle birlikte başka intrakranial tümörlerde rastlamak mümkündür. Menenjiom çevresinde genellikle beyin parankimi ile tümör sınırını belirleyen bir BOS birikimi vardır ve bu alana peritümöral rim denir. Peritümoral rimi olan menenjiomların, cerrahi olarak beyin dokusundan ayrılmasını kolaylaştırmaktadır. Kontrast madde verildikten sonra menenjiomaların büyük kısmı kontrast maddeyi tutar ve homojen olarak boyanmış görünürler. Menenjioma olgularında peritümöral ödem sık görülmektedir. MRG 'de tömoral ödem T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens olarak görülürken en iyisi T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görülmektedir(43).



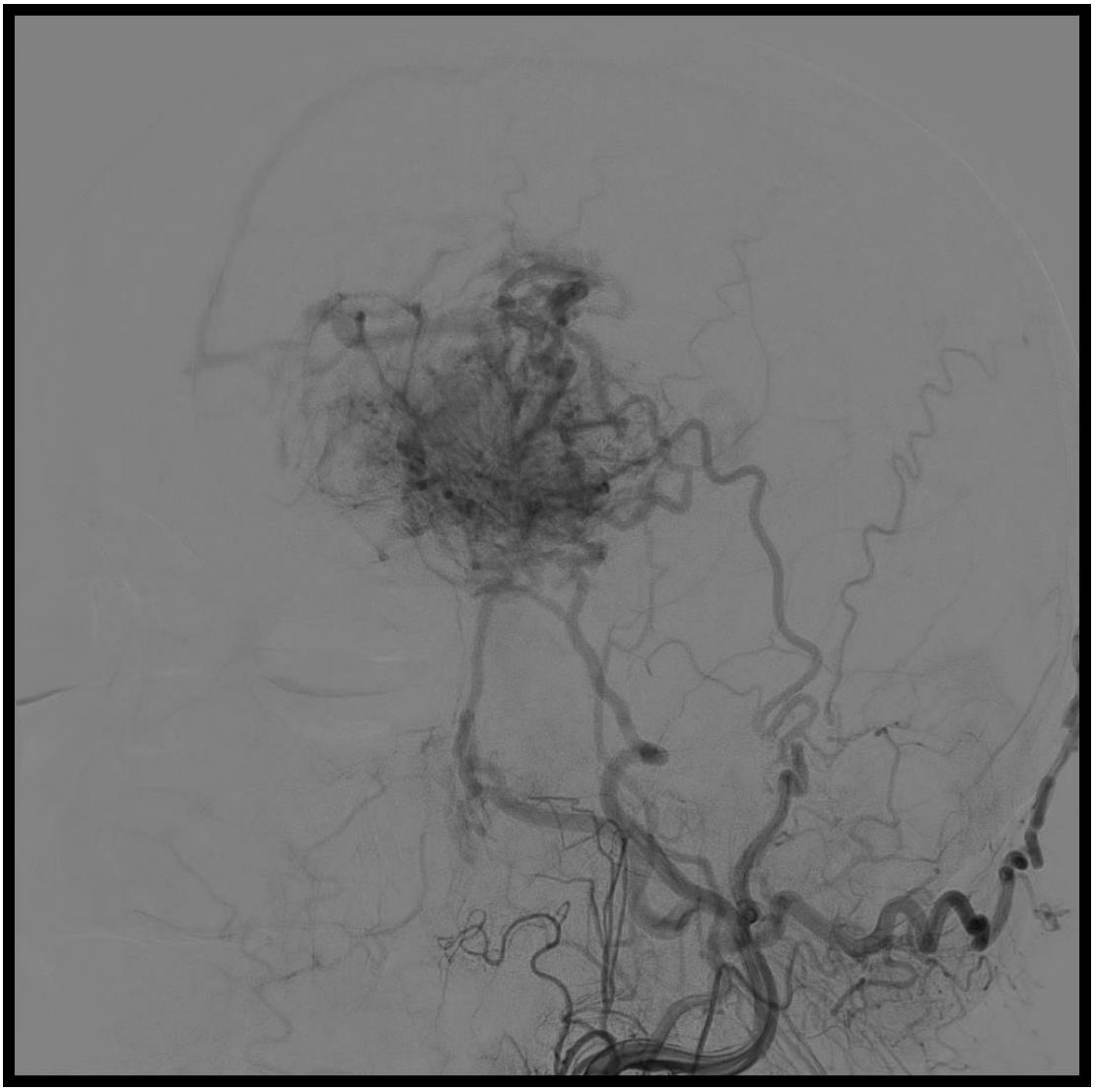
Şekil 2.1. Direk Grafide Sağ Paryetalde Vasküler Artış Düzensizlik



Şekil 2.2 58 yaşında patolojisi grade I menenjiom olarak gelen kadın hastanın sol frontal bölge yerleşimli kalsifiye kitlenin BT görüntüsü Kitle etrafında ödem belirgin gözlenmekte



Şekil 2.4 48 yaşında patolojisi grade 2 menenjiom erkek hastanın sol frontalde T1 ağırlıklı kontrastlı bol vaskülarite içeren sağa doğru belirgin subfalsian herniasyon içeren aksiyel görüntüleme



Şekil 2.5 Bol Vasküler Yapı İçeren Menenjıom Grade II Embolizasyon-DSA Görüntüsü

2.1.5 Histolojik Sınıflandırma

Menenjıomalar, glial tümörlerden sonra en çok morbiditeye sahiptümörlerdir. Çoğu menenjıomlar için büyüme hızı oldukça yavaş olmakla birlikte bazen radyolojik görüntülemelerde spontan rastlanılmaktadır. Menenjıomaların prognozunu tahmin etmek için WHO Merkezi Sinir Sistemleri Tümörleri Sınıflandırması; üç histolojik dereceye 15

alt tipe ayırmıştır. Tüm menenjıomlarda kadınlarda fazla görülmesine rağmen grade arttıkça genç erkeklerde kadınlara oranla görülme sıklığı artmıştır. Cerrahi öncesi embolize edilen menenjıomlarda izlenen yaygın nekroz, rejeneratif atipi, nükleol irileşmesi ve artmış mitotik aktivite nedeniyle aslında benign nitelikte olan bir menenjıomun sıklıkla grade II veya nadiren grade III derecelendirme olasılığı mevcuttur. Bundan dolayı nekroz dışındaki canlı tümör alanlarının dikkatle incelenmesi embolizasyon materyalinin varlığı ve detaylı bir klinik öykü yanlış derecelendirmenin önüne geçmektedir.

Tablo 2.1 DSÖ 2007 Menenjiom Sınıflandırılması ve Derecelendirme Kriterleri

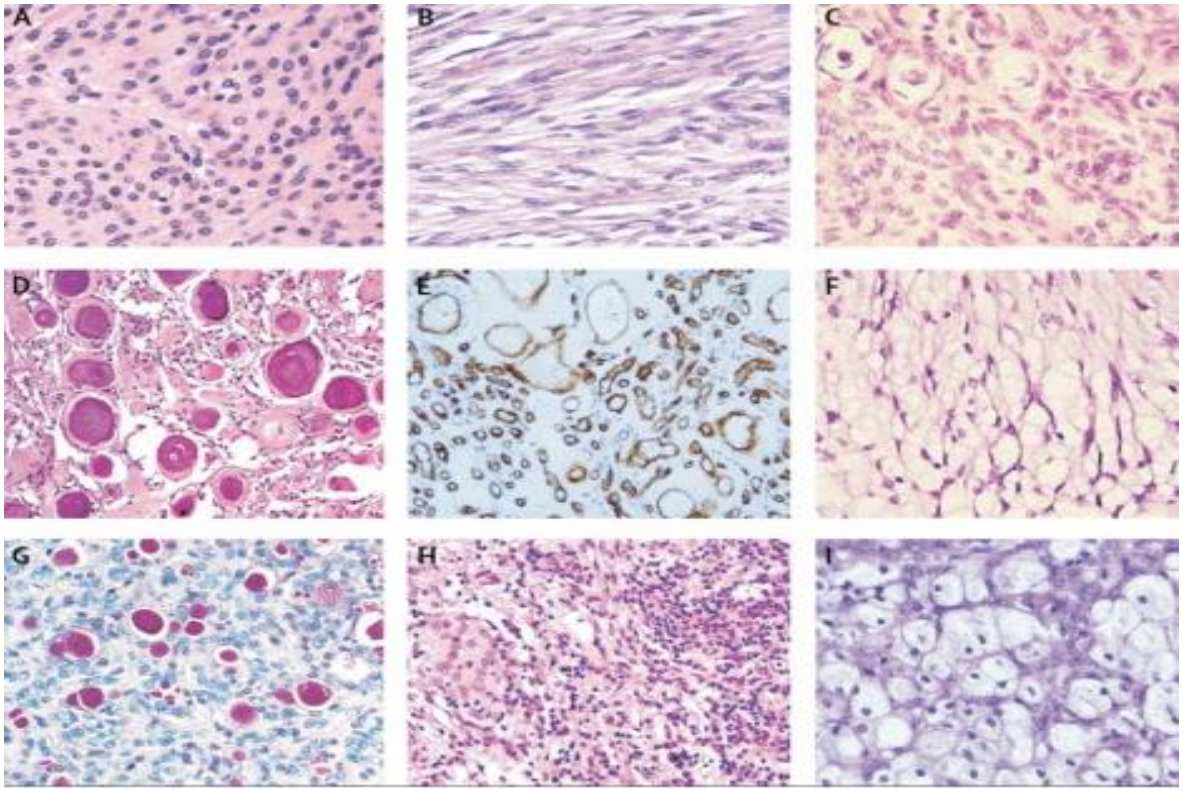
DSÖ grade	Histolojik Alt Tip	Histolojik Kriterler
I	Meningotelyal Fibröz (fibroblastik) Tranzisyonel (mikst) Psammomatöz Angiomatöz Mikrokistik Sekretuvar Lenfoplazmositten zengin Metaplastik	Grade II ve Grade III kriterlerini taşımayan meningiomlar
II	Atipik Beyin invazyonu gösteren Kordoid Şeffaf hücreli	4-20 mitoz/10 BBA ve/veya Aşağıdakilerden en az 3'ünün varlığı: • hiperselülarite • küçük hücreler • nekroz • belirgin nükleol • lobuler patern kaybı Beyin invazyonu gösteren Grade I meningiom >%50 Kordoid morfoloji >%50 Şeffaf hücreli morfoloji
III	Anaplastik Papiller Rabdoid	≥ 20 mitoz/ 10 BBA ve/veya karsinom, sarkom veya melanoma benzer malign sitomorfoloji >%50 Papiller morfoloji >%50 Rabdoid morfoloji

Grade I Menenjıomalar

Menenjiomların büyük çoğunluğunu yaklaşık %90' ını oluştururlar. Yavaş büyürler ve nüks azdır. Rekürrens oranı yaklaşık %7-20 olarak saptanmıştır. 9 alt tipi tanımlanmıştır. Bunların içinden en sık meningoepitelyal, fibröz ve transizyonel varyantları görülmektedir. Transizyonel tipte meningoepitelyal ve fibröz menenjiom özellikleri bir arada bulunur(43).

Tablo 2.2. Grade I Menenjiom alt tipleri morfolojik özellikleri

Meningiom Alt Tipi	Morfolojik Özellik	Ayırıcı Tanı
Meningotelyal	Kohezif, lobüler patern, nükleer invajinasyon	Metastatik karsinom Meningothelyal hiperplazi
Fibröz (fibroblastik)	Kollajenize stroma, iğsi hücreler	Schwannoma Soliter fibröz tümör Hemangioperisitom Fibrosarkom
Tranzisyonel (mikst)	Helezonik yapılar, psammom cisimleri	Meningotelyal Meningiom Fibröz (fibroblastik) Meningiom
Psammomatöz	Yoğun psammom cisimleri	Prolaktinoma
Angiomatöz	Damardan zengin	Hemangiom Hemangioperisitom Hemangioblastom
Mikrokistik	Pleomorfizm, müsinöz matriks	Hemangioblastom Astrositom
Sekretuvar Meningiom	PAS pozitif sekret	Metastatik karsinom Hipofiz adenomu
Lenfoplazmositten zengin	Yoğun lenfoplazmositter infiltrasyon	Enflamasyon Plazmositom Lenfoma
Şeffaf hücreli	Şeffaf hücreler, hiyalinize stroma	Şeffaf hücreli karsinom metastazı Dural Melanositom Hemangioblastom
Kordoid	Kordonlar ve trabeküller oluşturan eozinofilik hücreler, miksoid matriks	Kordoma Kondrosarkom Epitelioid hemangioendotelioma
Papiller	Papiller konfigürasyon	Papiller epandimom Papiller karsinom metastazı
Rabdoid	Rabdoid hücreler	Metastatik rhabdoid tümörler Malign melanom Karsinom
Anaplastik	Sarkom, melanom veya karsinom benzeri morfoloji	Karsinom Malign melanom Dural sarkom Glioblastom

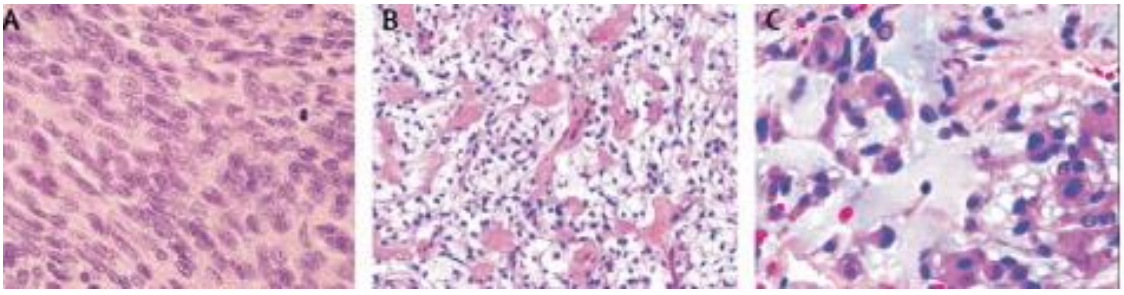


Şekil 2.6. Grade I Menenjiom Patolojik Kesitler

Grade II Menenjıomlar

Menenjiomaların %6-8 oluştururlar. Atipik menenjioma tanısı koymak için;10 luk büyütmede (0.16 milimetrekarede) 4 veya 4'den fazla mitoz sayısı ya da aşağıdaki 5 kriterden 3'ünün olması;

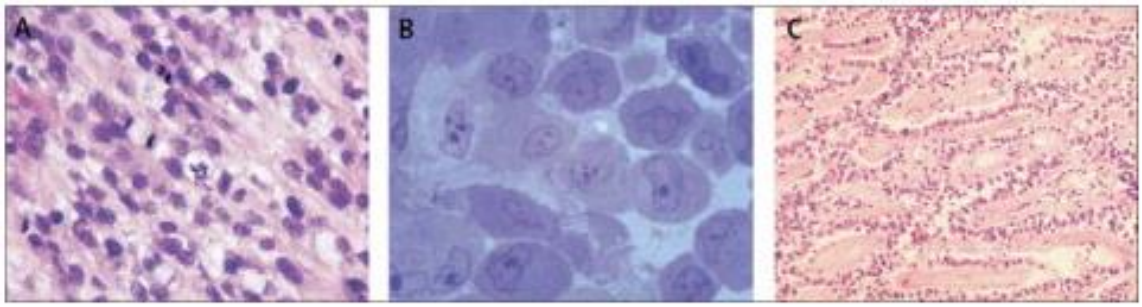
1-Artmış selülarite; 2-Lobuler patern kaybı; 3- Belirgin nükleol; 4-Spontan veya coğrafik nekroz; 5- Küçük hücre komponenti(yüksek nükleo-sitoplazmik oran) Bu kriterler dışında kordoid ve şeffaf hücreli histolojik alt tipler de Grade II olarak sınıflandırılmıştır. Rekürrens oranı yaklaşık %29-52 olarak saptanmıştır(44).



Şekil 2.7. Grade II Menenjiom Patolojik Kesitler

Grade III Menenjıomlar

Menenjıomların yaklaşık %2' sini oluştururlar. Grade III (Anaplastik-malign) menenjıomlar için tanısal kriterler ise; 10 luk büyütmede 20 veya daha fazla mitoz ya da belirgin malign sitoloji(sarkom, karsinom veya malign melanom benzeri görünüm) bulunmasıdır. Bunlara ek olarak rabdoid ve papiller menenjıomalarda Grade III olarak sınıflanmıştır. Rekürrens oranı yaklaşık %50-94 olarak saptanmıştır(44).



Şekil 2.8. Grade III Menenjiom Patolojik Kesitler

2.1.6 Tedavi

Menenjiomların tedavisi, hastanın yaşı, karnofsky performans skalası, medikal ek hastalıkları, semptomları(nöbet, nörolojik defisit…), lezyonun lokalizasyon ve boyutları survey ile rezektabilite ve cerrahi tedavinin amacı değerlendirilerek ele alınmaktadır. Hastalara gözlem, cerrahi olarak çıkartmak, radyoterapi, kemoterapi, hormoterapi, bioterapi ve kombine yöntemlerle tedavi planlanmaktadır.

Gözlem

Semptomsuz, küçük ve insidental-asemptomatik hastalar 3-6 ay sonra radyolojik görüntüleme ile takip edilir. İlk takipte büyüme yoksa, yılda bir periyodik radyolojik görünütülemelerle takip edilir, büyüme mevcutsa aktif tedavi protokolü uygulanır. Lezyon BT' de kalsifiye veya T2 ağırlıklı MRG' de hipointens ise; asemptomatik kalması muhtemeldir(45).

Cerrahi

Menenjiomaların temel tedavisi cerrahi olarak total çıkarılmalarıdır. Cerrahi tedavi kararı yaş, performans skalası, morbidite gibi hasta bağımlı faktörlerle, semptomların derecesi ve cerrahi başarı gibi tedavi bağımlı faktörlere göre karar verilir. Total eksizyon tam kür sağlar. Post operatif 72 saat içinde kontrastlı beyin bt ve mrg ile kontrol edilebilir. Rekürrens oranı rezeksiyon oranı ve histopatolojisine göre değişir. Cerrahi rezeksiyon oranı Simpson sınıflaması ile belirlenmiştir. Simpson grade-1' de 10 yıllık oran %9, grade 3' de 10 yıllık %29 rekürrens oranı bildirilmiştir(46). Survey için prognostik faktörler geniş cerrahi rezeksiyon, histolojik grade, hasta yaşı ve tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Subtotal tümörün çıkarılması, total çıkarılmasına göre 4 kat daha yüksek ölüm riski mevcuttur. Atipik menenjıomalarda 5 yıllık rekürrens oranı %38 ve %78 oranında bildirilmiştir. Mortalite oranı %1-14 oranında belirtilmiş bu oran yaşlılarda daha yüksektir.

Son yıllarda girişimsel nöroradyoloji kataterleri ve mikrovasküler tekniklerin tasarımındaki son gelişmelerle, menenjiomlar için endovasküler tedavi önemli ölçüde artmıştır(47). Mikrokataterler ile embolizasyon tümörün devaskülerize edilmesinde oldukça etkili olabilir ve preoperatif embolizasyon peroperatif kan kaybını azaltır(48). Cerrahi öncesi embolizasyonun kesin zamanlaması konusunda belirsizlik vardır(49). Atipik özellikler embolize menenjiomlarda yaygın görülse de, bunlar grade I tümör derecesini yansıtabilir(50). Menenjiomlarda kraniyotomi ve cerrahi eksizyon için uygun olmayanlarda endovasküler embolizasyon alternatif olabilir.

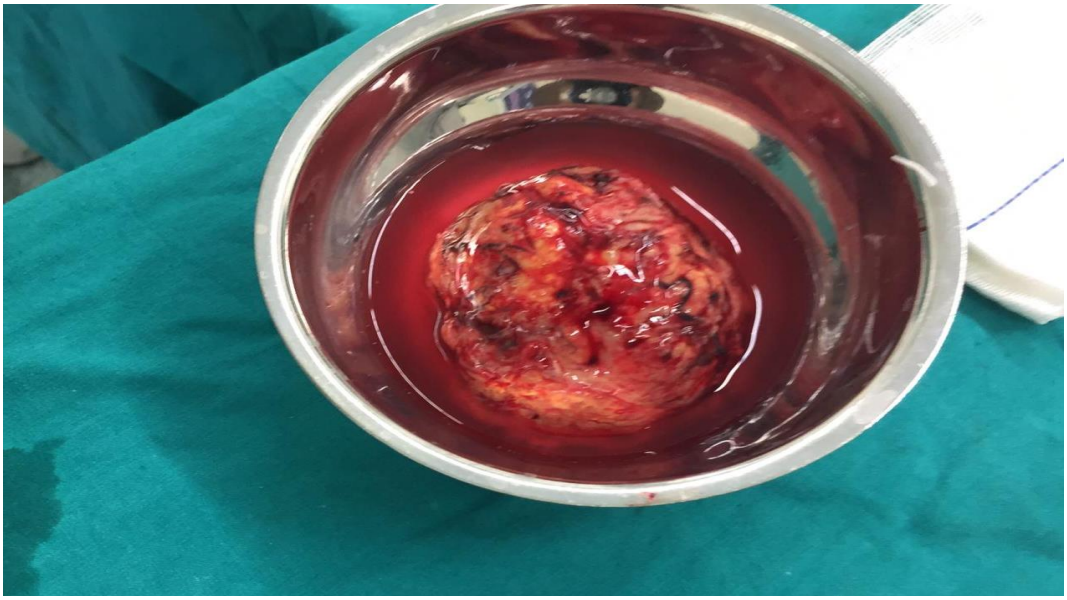
Menenjiomalar cerrahi lokalizasyonlarına göre sınıflandırılmıştır.

- Konveksite Menenjiomlar
- Parasagital Menenjiomlar
- Falks Menenjiomlar

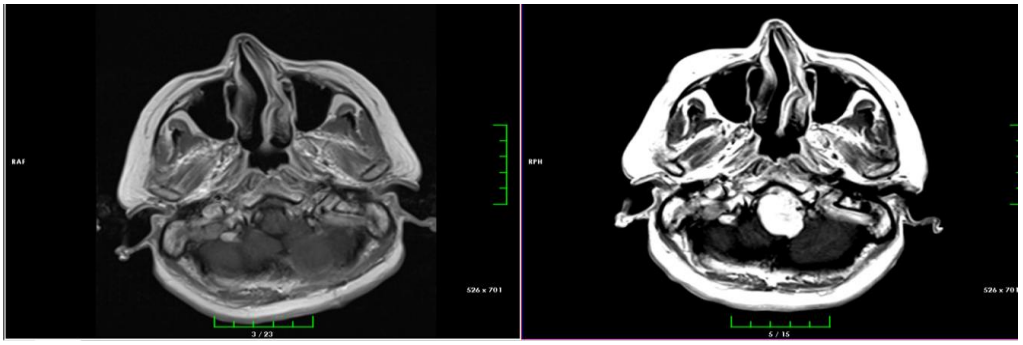
- Olfaktör oluk Menenjiomlar
- Sfenoid kanat Menenjiomlar
- Tuberkulum Sella Menenjiomlar
- Anterior klinoidal Menenjiomlar
- Optik sinir kılıfı Menenjiomlar I ve II
- Lateral ve orta sfenoid kanat Menenjiomlar
- Orbitosfenoid Menenjiomlar
- Kavernoz sinüs Menenjiomlar
- Temporal Kemik Menenjiomlar
- Posterior kliniodial Menenjiomlar
- Petroklival ve üst klival Menenjiomlar I, II ve III
- Tentoryal Menenjiomlar
- Torkular, transvers ve sigmoid sinus Menenjiomlar
- Falkotentoryal ve Pineal Bölge Menenjiomlar
- İntraventriküler Menenjiomlar
- Jugular Foramen Menenjiomlar I ve II
- Spinal Menenjiomlar

Tablo 2.3. Simpson Gradelemesi (67)

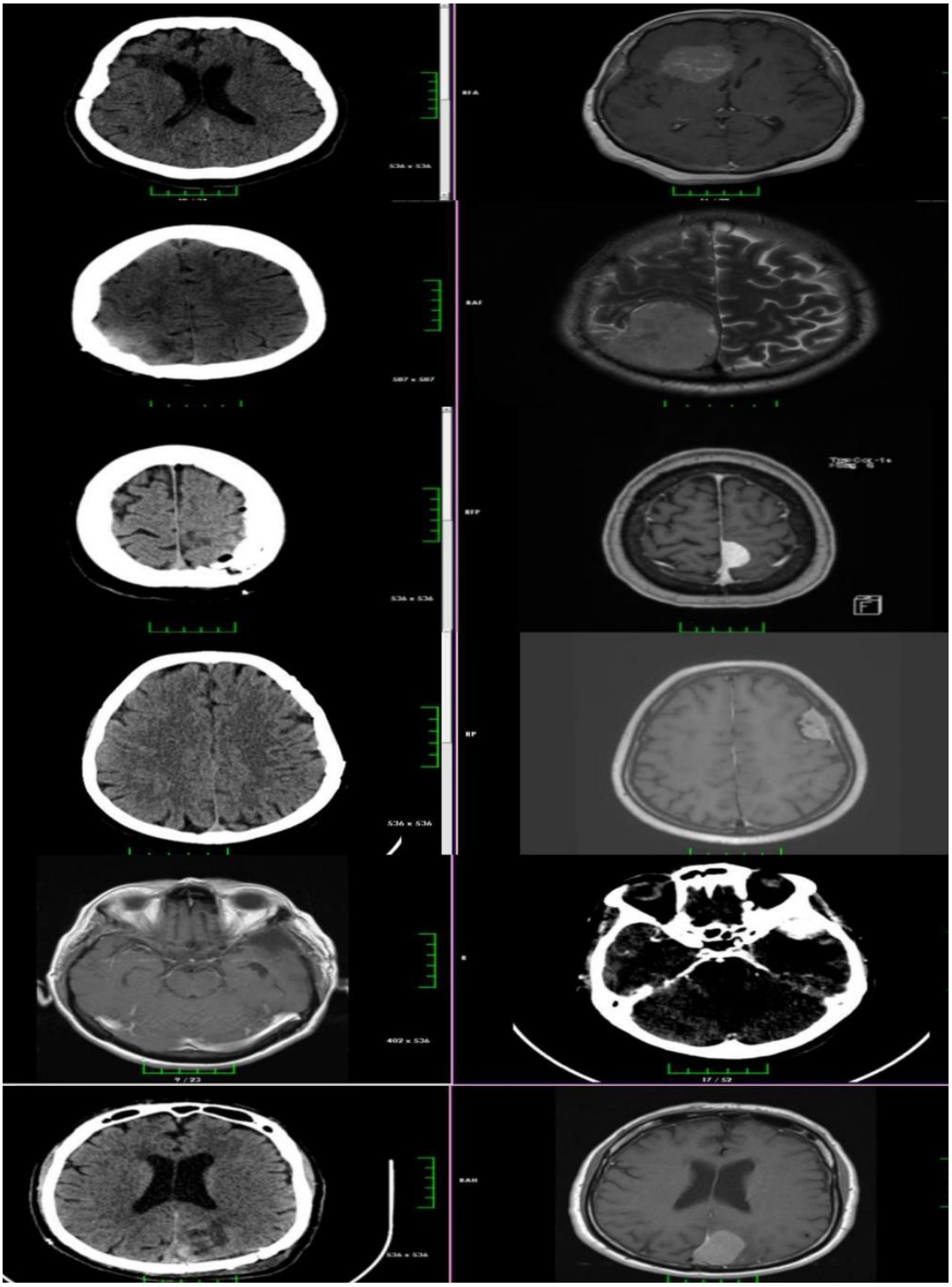
Simpson Grade	Rezeksiyon	10-yıllık rekürrens
Grade I	Tümörün altındaki kemik ve ilişkili dura ile birlikte tam çıkarılması	9 %
Grade II	Komplet rezeksiyon + dural tutulumun koagulasyonu	19 %
Grade III	Komplet rezeksiyon / dural rezeksiyon ya da koagulasyon	29 %
Grade IV	Subtotal rezeksiyon	0 %
Grade V	Biopsi	-



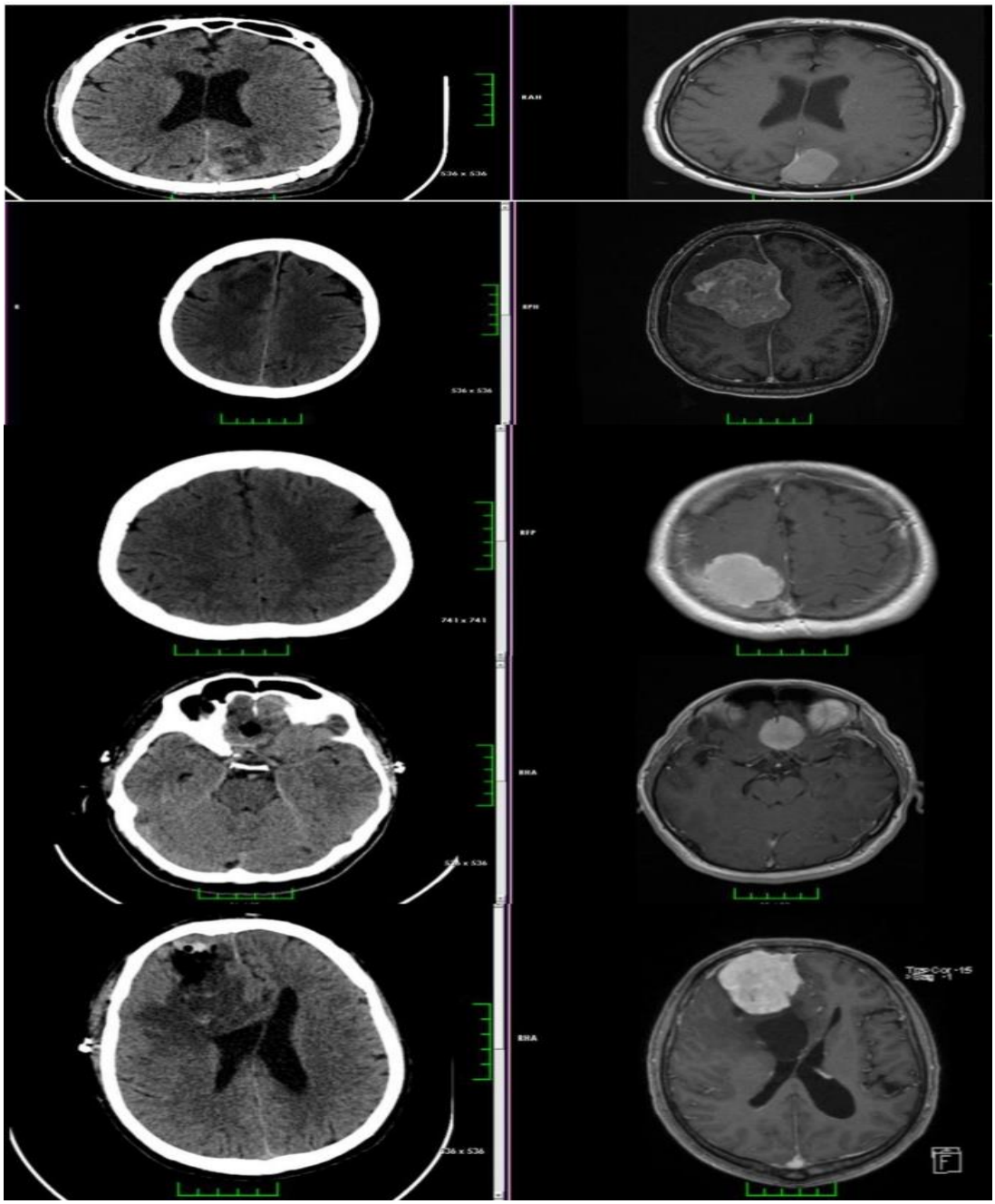
Şekil 2.9. Pre op embolizasyon uygulamış patolojisi atipik menenjiom olan makroskobik görüntüsü. Vasküler yapılara uygulanan embolizan madde (Onxy) görünmekte



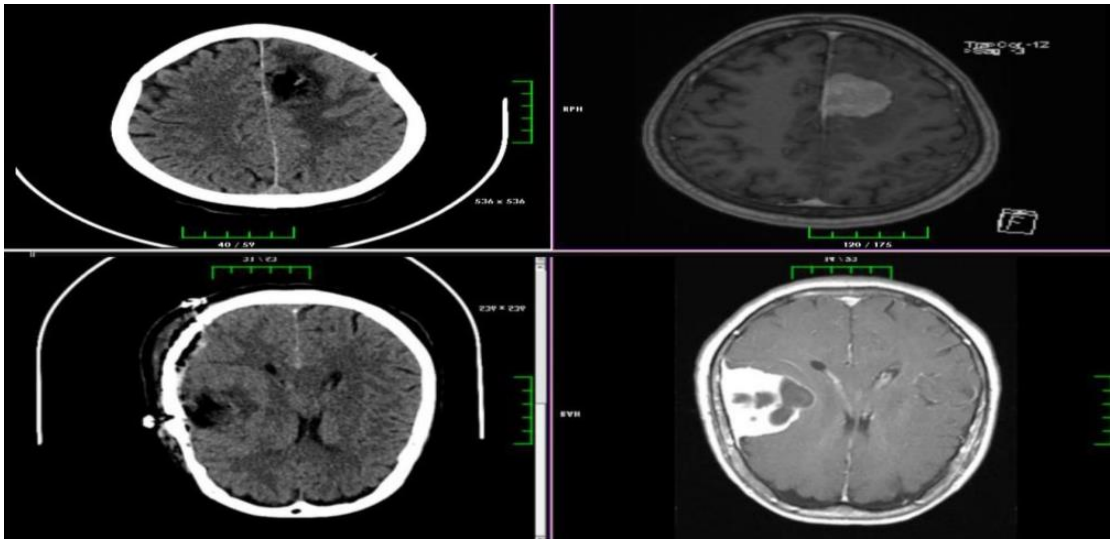
Şekil 2.10. Far lateral yaklaşımla total eksize edilen Foramen Magnum Menenjiomu



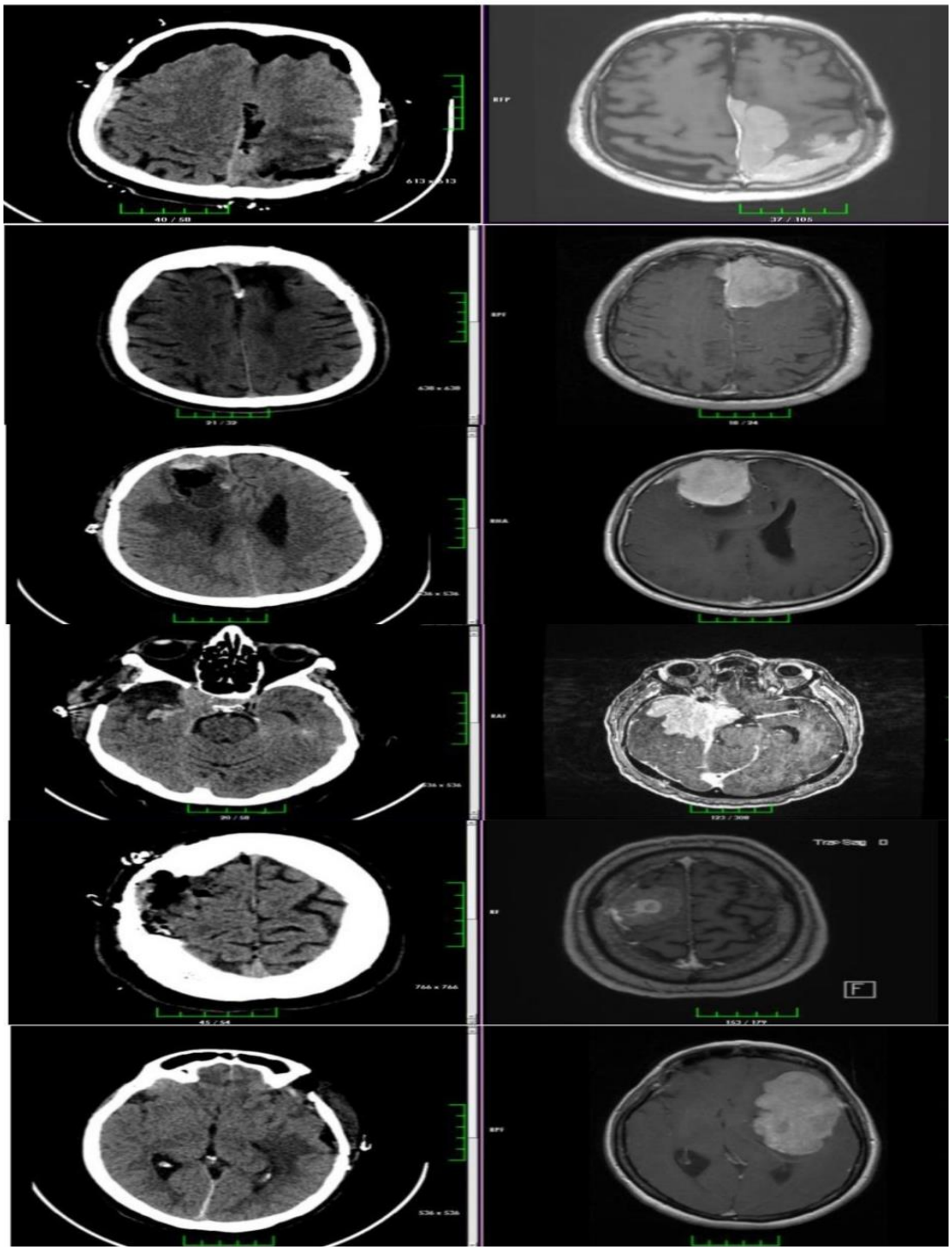
Şekil 2.11. Olgu grubuna dahil olan Grade I Menenjiomalar; sol 72 saat içinde çekilen post op görüntü, sağ pre op görünütlemesi (Tüm olgular Simpson Grade I)



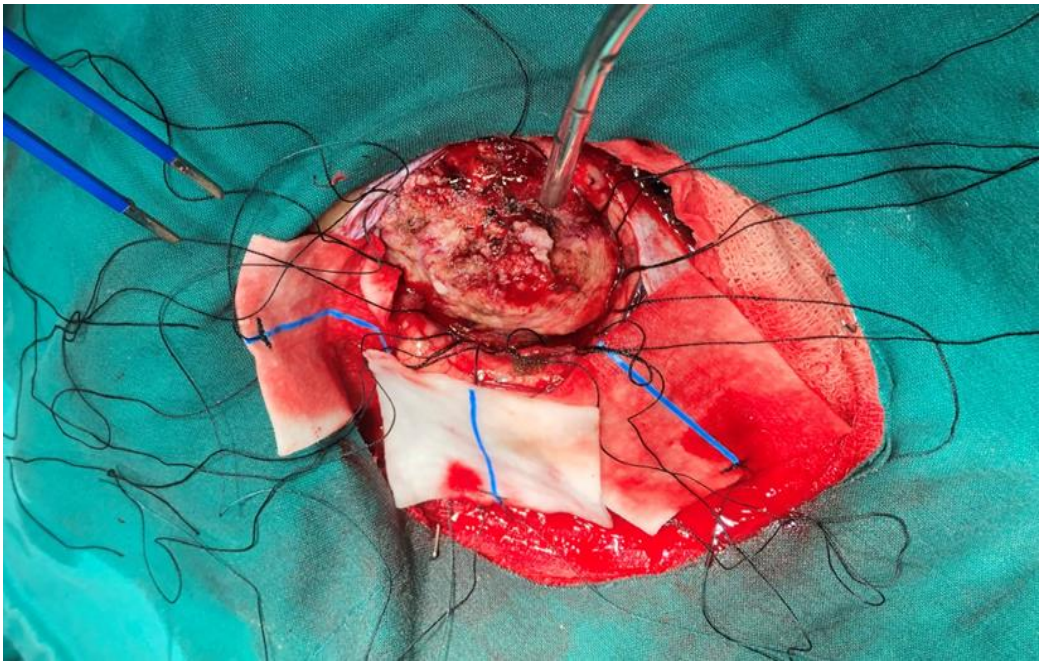
Şekil 2.11. Olgu grubuna dahil olan Grade I Menenjiomalar; sol 72 saat içinde çekilen post op görüntü, sağ pre op görünütlemesi (Tüm olgular Simpson Grade I)(Devamı)



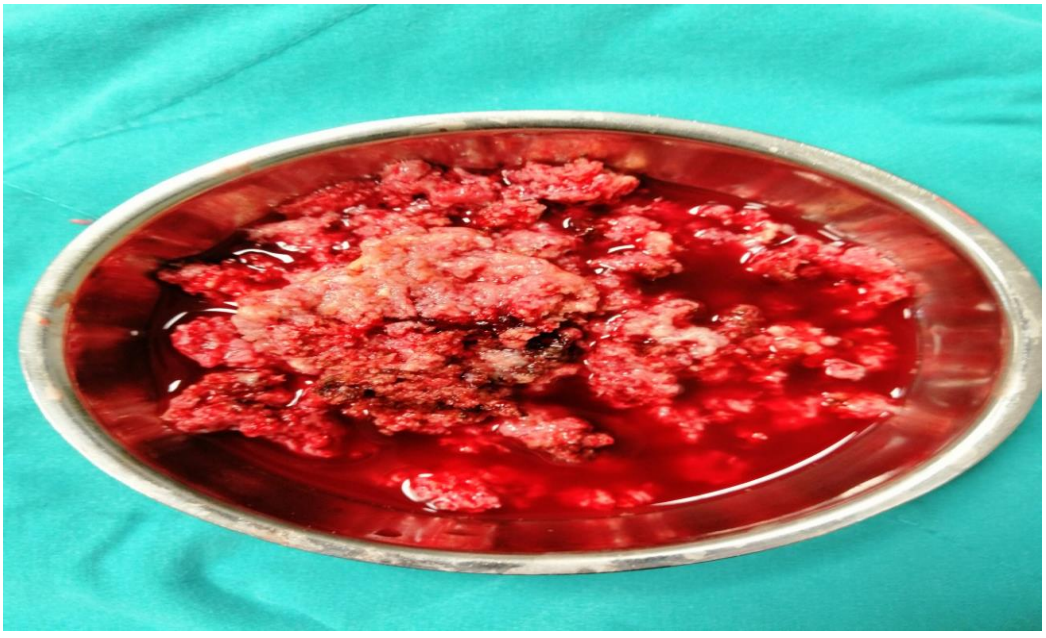
Şekil 2.11. Olgu grubuna dahil olan Grade I Menenjiomalar; sol 72 saat içinde çekilen post op görüntü, sağ pre op görünütlemesi (Tüm olgular Simpson Grade I)(Devamı)



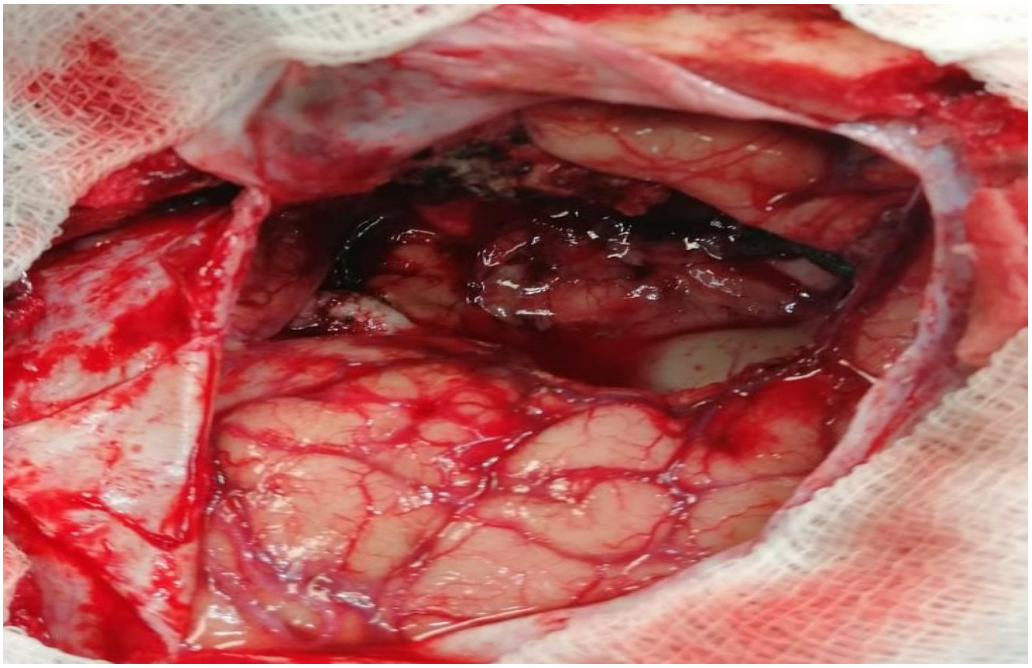
Şekil 2.12. Olgu grubuna dahil olan Grade II Menenjiomalar; sol 72 saat içinde çekilen post op görüntü, sağ pre op görüntülemesi (Tüm olgular Simpson Grade I)



Şekil 2.13. İntraoperatif çevresi pedilerle korteksten sıyrılmış ortaya konulmuş menenjiom olgusu



Şekil 2.14. Cerrahi olarak total eksize edilen simpson grade II menenjiom olgusuna ait CUSA yardımıyla debulk edilip bipolar ile dura koagule edilen görüntü

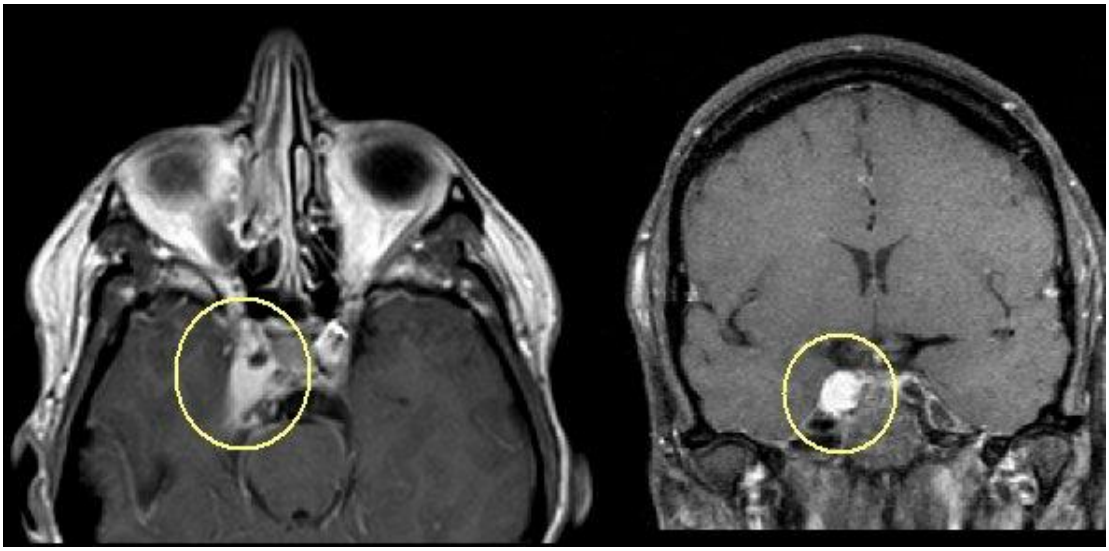


Şekil 2.15. Menenjıom total eksizyonu sonrasında intra operatif görüntü; dura,korteks ve total eksize edilen kitlesel lezyon sahası

Radyoterapi

Radyoterapi rekürrens, parsiyel rezeksiyon, atipik veya malignant menenjıomaların cerrahisi sonrasında uygulanabilir(51-52-53). Günümüzde radyoterapi olarak LINAC ve Gamma Knife formları kullanılmaktadır. Konvansiyonel radyoterapi, agresif seyirli menenjiom ve cerrahi için uygun olmayan olgularda endike olmaktadır. İlk tedavi seçeneği olarak Gamma Knife kullanılma kriterleri: semptomatik tümör, MRG' de gösterilen tümör büyümesi, yüksek cerrahi risk, hastanın cerrahiyi reddetmesi, tümör hacminin 20 santimetreküp' ten az oluşu ve kranial sinirlere 2 mm' den daha uzak olması sayılabilir(54). Menenjiomlarda radyoterapi, tedavinin planlanması ve uygulanması için konformal ve özellikle stereotaktik yöntemlerin gelişmesiyle gelişmiştir(55). Bu gelişmeler, yalnızca radyasyon miktarını sınırlamakla kalmayıp, doğru ve odaklanmış tedaviye izin vermiş ve aynı zamanda lezyona büyük bir hassasiyetle daha büyük dozlarda radyasyon verilmesine olanak sağlamıştır(56). Bir kez nükseden menenjiomlar daha

kısa aralıklarla tekrarlama eğilimindedir(57). Teknik olarak, ikinci rezeksiyonlar genellikle ilk ameliyattan daha zordur. Nükste veya primer Anaplastik menenjiom vakalarında, toplam doz genellikle 54 Gy (45-70 Gy) olan dış radyasyonu etkili olmuştur ve daha fazla nüksü yavaşlatır(57). Yapılan 206 hastalık bir çalışmada mortalite saptanmamış; %8 kraniyal sinir defisiti ve %3 semptomatik parankimal değişiklik görülmüş; 5 yıllık lokal kontrol grade I için %93 ve grade II için %68 olarak raporlanmıştır(58). Stereotaktik radyoterapi genellikle 35 mm' den küçük tümörlerde, cerrahi yapılamayan tümörlerde, sistemik problemi olan yaşlılarda tedavi seçeneği olarak uygulanır. Tümör volümünde azalma, lokal kontrol açısından güvenli ve efektiftir. Yapılan bir çalışmada; parasagittal menenjiom için gama-knife stereotaktik radyocerrahi, nükseden ve rezidüel hastalıklar için 5 yıllık kontrol oranı %60 ve radyoterapi birincil tedavi olarak kullanıldığında %93 sağladığı saptanmış(59). Bu hastaların %65' inde nörolojik fonksiyonlarında iyileşme ve stabilizasyon kaydedildi. Hastaların %16' sında semptomatik reaktif beyin ödemi kaydedildi; fakat bu uzun süreli eksiklik olmadan düzeldi. Terapötik aralık %50 izodoza 12- 16 Gy' dir.



Şekil 2.16. Sağ kavernöz sinüste 2.9 cm boyutunda menenjioma Gamma Knife Işın Cerrahisi

Diğer (Hormonal Tedavi,Bioterapi,Kemoterapi)

Hormonal tedavi, bioterapi ve kemoterapi son yıllarda uygulanan diğer seçenekleridir. Epiyemiyolojik olarak kadın baskınlığı ve %70 oranında progesteron pozitifliği, %30 oranında östrojen reseptör pozitifliği gibi biyokimyasal bulgular menenjiom hormon bağımlı büyüme gösterdiklerini varsayılmaktadır. Özellikle rekürren benign menenjıomalarda uygulanabilir. Oral progesteron agonisti megestrol asetat, östrojen reseptör antagonisti tamoksifen, progesteron anatgonisti mifepristone tedavi amaçlı kullanılan ilaçlardır. Rekombinant interferon alfanın invitro olarak insan menenjıoma hücrelerinin büyümesini engellediği belirtilmiştir(60). İnvitro çalışmalarda oral kemoterapötik ajan olan hydroxyurea'nın anti tümör etkisi ile apopitoz indüksiyonu yaparak ettiği ileri sürülmüştür(61). Multimodal KT (siklofosfamit, adriamisin, vinkristine) malign, agresif, RT ve cerrahiye dirençli tümörlerde denenmektedir.

2.1.7 Genetik

Menenjiomlar genetik olarak anormalliği araştırılan ilk solid tümörlerdendir. Genetik olarak önceden bilinmesi menenjiomaların tanı, tedavi ve korunma açısından yol gösterici olacaktır. Menenjiom tanılı hastaların ailelelerinde bir çok genetik çalışmalar yapılmıştır. Malmer ve ark. tarafından yapılan çalışmada; akrabalarda menenjiom riskinde artış görülmemiş; fakat birinci derece yakınlarda riski yaklaşık iki kat fazla saptanmıştır(62). Ailesel geçişte önemli bir kanıt nörofibromatozis tip 2' dir. NF-2, NF-2 tümör baskılayıcı genini inaktive eden mutasyonlarla ortaya çıkar. NF-2 ve menenjiom birlikteliğinden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda sporadik menenjiom olgularında da en sık görülen (%50-70) anomalinin 22. kromozomda monozomi olduğu rastlanılmıştır(63). Kromozom 22 kaybının ardından en sık görülen kromozomal değişimler 1p ve 14q kayıplarıdır ve yüksek grade li menenjiomların %50' den fazlasında mevcutturlar(64). NF-2 kaybının neden olduğu menenjiomalar bazı değerli klinik özellik ihtiva ederler. Bu tümörler kafa tabanından uzak, posterior fossa ve omurilikte görülme ihtimali daha yüksektir(65). Ayrıca histolojik olarak fibröz ve transizyonel varyant görülme sıklığı fazladır. Yüksek dereceli menenjiomların diğer mutasyonel alt gruplara kıyasla bir sürücü mutasyonu olarak NF-2 kaybını barındırma

ihtimali daha yüksektir. Bu, NF-2 olmayan menenjiomalara oranla bu tümörlerde bulunan daha yüksek kromozomal instabilite oranıyla ilişkili olabilir(66).

NF-2 kaybı dışında, menenjiomalarda tanımlanan en yaygın genomik olaylar, TNF Reseptör İlişkili Faktör 7' nin (TRAF7) WD40 tekrar bölgesinin etkileyen mutasyonlardır. Bu varyantlar, iyi huylu vakaların yaklaşık dörtte birinde gözlenir ve özellikle ön kafa tabanı bölgesinin tümörlerinde yaygındır.

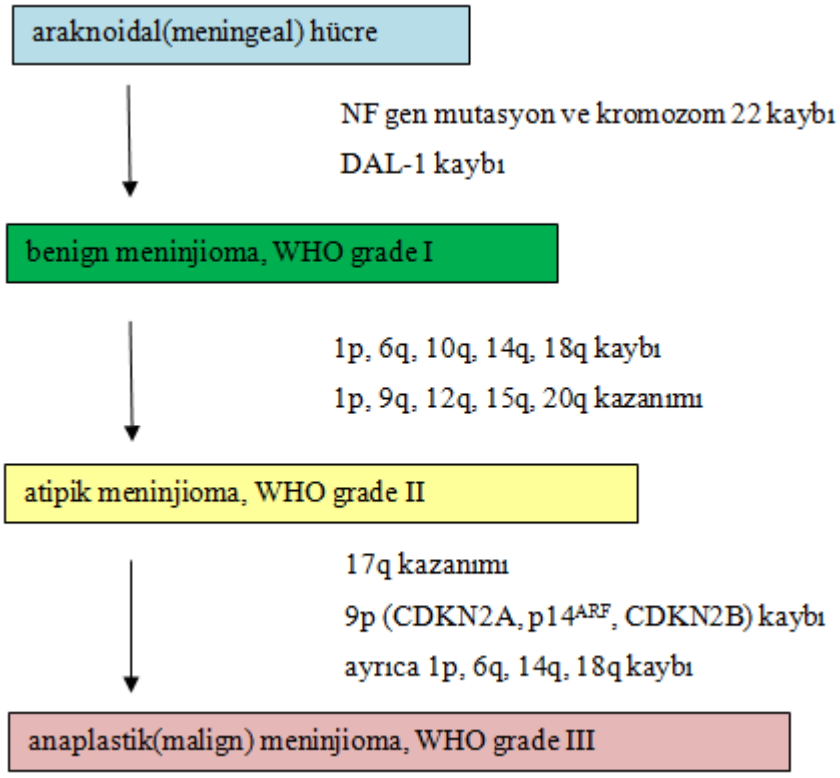
Kromozom 1p delesyonları menenjiomalarda ikinci en yaygın kromozomal farklılığını oluşturur(67). Del(1p) tipik olarak daha agresif menenjiomalar ilişkili olmakla birlikte; sıklığı grade I' den (%13-26), grade II (%40-76) ve grade III (%70-100) e kadar artış göstermektedir.(68) Klinik olarak da kromozom 1p kaybı grade yüksekliği artışı ile görülme oranı artmasının yanı sıra nüks oranı ile de ilişkilidir(68).

Kromozom 6' nın uzun kolunu içeren genetik kayıplar, grade artışıyla görülme sıklığı artışı pararlellik görülmüş; grade I de %9' u, grade II' de %25-33 ve grade III menenjiomaların %50-63' ü ararsında saptanmıştır(69).

Kromozom 9p' deki genetik kayıplar, grade I' in %5-17' sinde, grade II'nin %18-52' sinde ve evre III menenjiomaların %38-74' ünde bildirilmiştir(68). Diğer kromozomal değişikliklerin aksine, kromozom 9' un malign menenjiomların gelişimindeki rolü daha iyi tanımlanmıştır, çünkü çoğunlukla kromozom 9p21' de kodlanmış üç tümör baskılayıcı gen ile ilişkilendirilmiştir: CDKN2A/p16INKa, CDKN2A/p14ARF ve CDKN2B/p15ARF. Bu bahsedilen üç gen tarafından kodlanan proteinlerin hepsinin hücre döngüsü düzenlenmesinde ve apoptozda önemli bir rol oynadığı bilinmekte; bu nedenle p16INKa ve p15ARF, siklin-cdk komplekslerini inhibe ederek G1/S faz kontrol noktasında hücre döngüsü ilerlemesini düzenlerken, p14ARF, p53' ün MDM2 aracılı bozunmasını bloke ederek apoptozu düzenler(68). Ek olarak, anaplastik menenjiomlarda bu genlerin homozigot delesyonu ve somatik mutasyonu raporlanmış, bu durum hücre döngüsü düzenlenmesinin inaktivasyonunun malign progresyonunun ana etken olduğunu göstermektedir. 9p21 kaybı olan menenjiomların, kromozom 9p21' de hiçbir değişiklik göstermeyen vakalara göre survey kısa olması ve daha kötü klinik sonucu olması, tüm bu korelasyonların prognoza olan etkisi görülmektedir(69).

Kromozom 17 kazanımları ve/veya 17q21-qter kromozomal bölgesinin amplifikasyonu, çoğunlukla malign menenjiomalarda çoğunlukla rapor edilmiştir(70). RPS6K (ribozomal protein S6 kinaz; p70S6K), protein seviyesinde aşırı eksprese edildiği bulunan 17q23 kromozomunda kodlanan bir proto-onkogendir(71). Bununla beraber, bu genin amplifikasyonu, bu gene bitişik lokusların amplifikasyonu mevcut olsa bile, sadece küçük bir yüksek dereceli menenjiom alt grubunda meydana geliyor gibi görünmektedir(72).

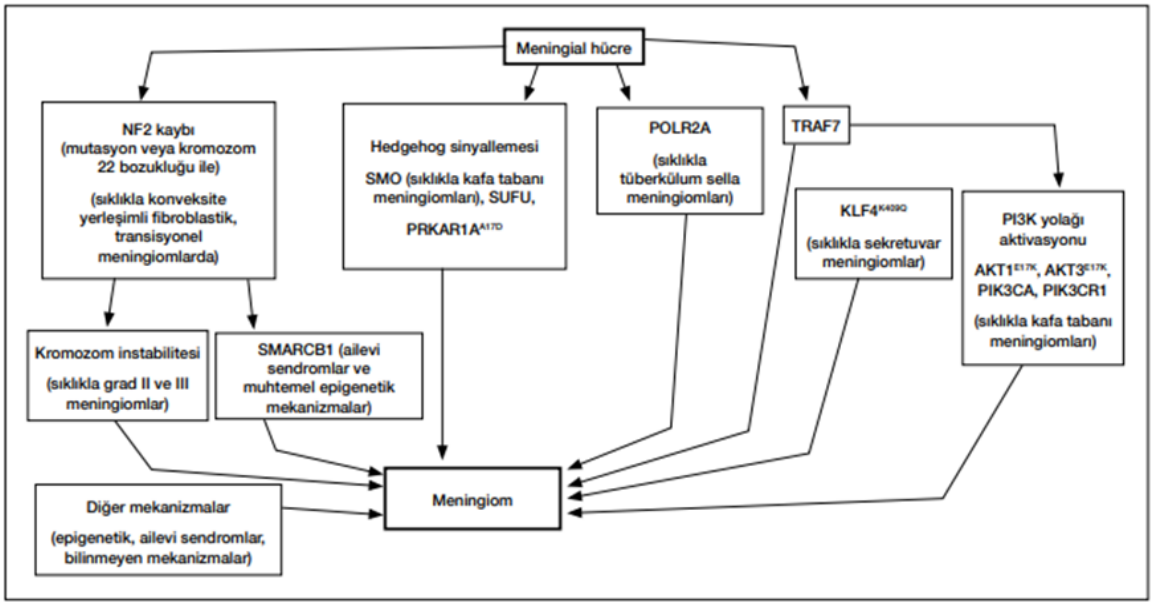
Tablo 2. 4. Menenjiomların oluşum-atipik ve anaplaziye genomik değişikliklerin hipotetik modeli



Tablo 2.5. Menenjioma ile ilişkili Sendromlar ve Genetiği

SENDROM	Etkilenen gen	Kromozom lokusu
Cowden hastalığı	PTEN	10q23.31
Gardner sendromu	APC	5q21-22
Gorlin sendromu	PTCH	9q22.3
Li-Fraumeni sendromu	TP53 CHEK2	17q11.2 22q12.1
Multipl endokrin neoplazisi tip 1	MEN	11q13
Multipl meningiom ve schwannom	SMARCB1	22q11.23
Multipl spinal meningiom	SMARCE1	17q11.2
Nörofibromatozis tip 1	NF1	17q11.2
Nörofibromatozis tip 2	NF2	22q

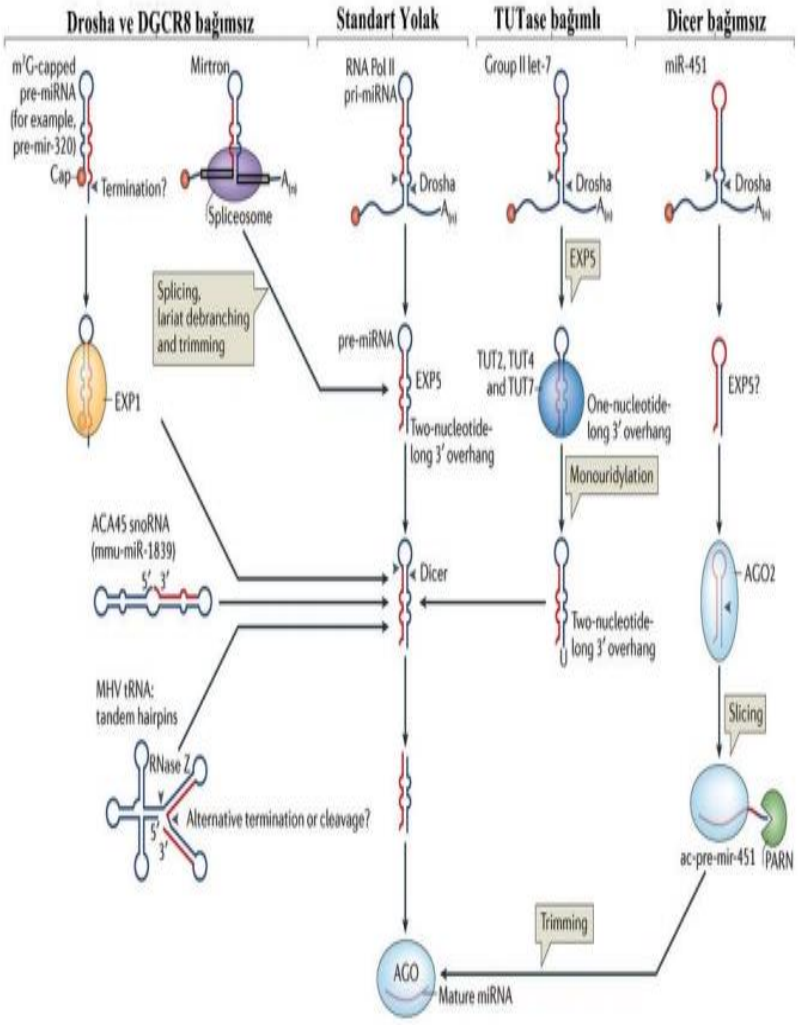
Tablo 2.6. Menenjiom Genetik Mekanizması



2.2 mi-RNA

Micro-RNA'lar küçük endojen kodlamayan yaklaşık 21-23 nükleotid uzunluğunda tek iplikli RNA molekülü türüdür ve gen ekspresyonunu düzenleyen, normal ve kanser hücre gelişimini, çoğalmasını, ölümü ve farklılaşması gibi fizyopatolojik mekanizmalarda rol oynayan kısa kodlayıcı olmayan RNA' lardır(73-74). İlk olarak 1993 senesinde Lee ve arkadaşları tarafından C. elegans' ın gelişiminin takibi sırasında tanımlanmıştır(75). Genom üzerinde protein kodlayan intron ve ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu sağlanan; fakat protein translasyonu gerçekleşmeyen, fonksiyonel RNA molekülleridir. Yani DNA dan transkripsiyonu yapılan ama proteine çevirisi yapılmayan genler tarafından kodlanırlar. İnsan genomunda miRNA' ları kodlayan yüksek seviyede korunmuş yüzlerce gen bölgesi keşfedilmiştir(76). Günümüze kadar, insan genomunda 1000 üzerinde miRNA tanımlanmıştır. İnsan geni ekspresyonunun %30-75 kadarının miRNA ile regüle edildiği düşünülmektedir. mi-RNA lar önce birincil ya da primer transkript veya pri-mi--RNA olarak yazılırlar. Bu transkriptlerin birer başlığı poli-A kuyruğu vardır. Bunlar işlem görüp hücre çekirdeğinde pre-miRNA olarak bilinen kısa 70 nükleotid uzunlukta sap ilmik şekilde, öncül (prekürsör) yapılara dönüşür. Bu işlenme hayvanlarda micro işlemci kompleks adlı bir protein kompleksi tarafından gerçekleştirilir. Micro işlemci komplekste drosha adlı bir nükleaz ve pahsa adlı çift iplikli RNA bağlayıcı bir protein bulunur. Pre miRNA lar sonra sitoplazmada dicer adlı endonükleaz ile etkileşerek olgun miRNA dönüşürler. miRNA kodlayan 217 genin etkinliği ölçülerek farklı kanser tiplerini ayırt edebilen gen aktivite örüntüleri bulunmuştur. miRNA lar hücre sinyal yolaklarında onkojenlerin veya tümör baskılayıcı genlerin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Günümüzde miRNA'lar kanser, viral hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik bozukluklar gibi birçok hastalığın tanı ve prognozunda kullabileceği görülmüştür(77).

Tablo 2.7 miRNA yolakları



2.2.1 mi-RNA 22

miRNA-22 çeşitli dokularda ve hücrelerde bulunan 22 nükleotidlik bir microRNA' dır. İlk olarak HeLa hücrelerinde tanımlandı, daha sonra birçok omurgalı canlıda saptanmıştır(78) miRNA-22' nin kodlayan geni, kromozom 17 kısa kol üzerinde bulunur. miRNA-22 geni 4059 bp uzunluğundadır ve ekson 2' de miRNA-22 pre-mi-RNA kökilmek sekansı ile üç eksondan oluşur. Ayrıca pre-mi-RNA, olgun miRNA-22-3p ve miRNA-22 içerir. Çok sayıda çalışma, hangi miRNA-22' nin aşağı akış transkripsiyon faktörlerini hedefleyerek ve inhibe ederek ortaya çıkan veya

açıklanmayan mekanizmalar aracılığıyla çeşitli kanserlerde hedefi belirlediğini doğrulamıştır. miRNA-22, çeşitli kanserlerde çeşitli etkileri gösterir, çünkü bu kanserlerde farklı şekilde ifade edilir, örneğin prostat kanserinde yukarı regülasyon(79) veya meme kanserlerinde aşağı regülasyon(80) olarak saptanmıştır. miRNA-22 östrojen ile meme kanseri gelişiminde rol oynar. Östrojen reseptörü alfayı hedefleyerek miRNA-22, meme kanserinde hücre proliferasyonunu üzerinde etki ettiği düşünülmektedir(81). Bu nedenle miRNA-22, yalnızca tümör baskılayıcı olarak değil, aynı zamanda kanserin ilerlemesini ve malign tümörlerin dönüşümünü teşvik eden onkojenik bir faktör olarak da işlev görür. Ayrıca, çok sayıda rapor miRNA-22' nin büyüme, invazyon ve metastaz gibi kanserin biyolojik süreçlerini etkileyebileceğini ve ayrıca kanserlerle ilişkili gen ekspresyonunu değiştirdiğini göstermiştir(82). Bu olaylar, miRNA-22' nin çoklu mekanizmalarla kanser gelişimi kontrol etmedeki rolünü göstermektedir.

Tablo 2.8. Kadın Kanserlerinde miR-22' nin doğrulanmış hedef genleri

Tumor	miR-22 expression	Hedef Gen	miR-22 rolü	Kaynaklar
Mesena Kanseri	Downregulated	Snail and MAPK1	miR-22, Snail ve vimentin/Slug/MAPK1 feed back döngüsünü baskılayarak apoptozu indükler ve mesane kanseri hücrelerinde (MK'ler) EMT'nin ilerlemesini engeller.	(83)
		NET1	miR 22, hücre dışı sinyal iletimi ve kemorezistans ile ilgili olan NET1'i inhibe ederek MK'lerde kemorezistansı destekler	(84)
Prostat Kanseri	Upregulated	PTEN	miR 22, PTEN ekspresyonunu hedefleyerek tümör oluşumunu indükler	(85)
Kolon Kanseri	Downregulated	HIF-1α	miR-22, bir anti-anjiyojenik etkiye sahip olabilir. HIF-1a ekspresyonunu baskılayarak VEGF ekspresyonunu inhibe eder.	(86)
		BTG1	miR-22, BTG1'i hedefleyerek 5-florourasil duyarlılığını kontrol etmek için apoptoz ve otofaji arasında anahtar bir anahtar görevi görebilir.	(87)

Tablo 2.8 ‘Devam’ Kadın Kanserlerinde miR-22’ nin doğrulanmış hedef genleri

Tumor	miR-22 expression	Hedef Gen	miR-22 rolü	Kaynaklar
Kolorektal Kanser (KRK)	Downregulated	HuR	miR-22, KRK hücrelerinin büyümesini ve göçünü bastırır ve HuR'yi inhibe ederek ksenograflı tümör büyümesini azaltır. Ayrıca miR-22'nin ifadesi, transkripsiyonel seviyede onkotranskripsiyon faktörü Jun tarafından inhibe edilir. Bu nedenle miR-22/HuR/Jun düzenleyici eksen, KRK'nin tümörijenezinde rol oynayabilir.	(88)
Mide Kanseri (MİK)	Downregulated	Sp1	miR-22, Sp1'i hedefleyerek ve mide kanseri hücrelerinin göçünü baskılayarak bir tümör baskılayıcı olarak işlev görür	(89)
		CD151	miR-22, CD151'i baskılayarak GC hücre proliferasyonunu ve hareketliliğini baskılar .	(90)
Karaciğer Kanseri	Downregulated	SIRT-1	Gelişmiş ROS üretimine yol açan SIRT-1 aşağı regülasyonu ile miR-22, hepatik hücrelerde apoptozu indükler	(91)
		Sp1, CCND1, and BCL2.	miR-22, SP1'i ve onun aşağı akış hedeflerini, CCND1 ve BCL2'yi doğrudan hedefleyerek hepatoselüler karsinom hücrelerinin büyümesini baskılar	(92)
Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK)	Downregulated	WRNIP1	miR-22, bir KHAK modelinde olası bir tümör radyosensitizörü görevi görür. Bu miRNA, WRNIP1'i hedefleyerek KHAK radyo duyarlılığını artırabilir	(93)
Oral Skuamoz Hücreli Karsinoma(OSHK)	Downregulated	WNT1	miR-22, WNT1/β-katenin yol bloğu yoluyla OSHK'nin tümör oluşumunu inhibe eder.	(94)
Retinoblastom (RB)	Downregulated	ENO1	ENO1, RB'de bir onkogendir ve miR-22 yoluyla inhibisyonu, RB hücre hatları proliferasyonunu inhibe eder	(95)

Tablo 2.8 ‘Devam’ Kadın Kanserlerinde miR-22’ nin doğrulanmış hedef genleri

Tumor	miR-22 expression	Hedef Gen	miR-22 rolü	Kaynaklar
Dil Skuamoz Hücreli Karsinoma (DSHK)	Downregulated	KAT6B	miR-22,KAT6B ekspresyonunu hedefleyerek TSCC hücrelerini sisplatine duyarlı hale getirir. Böylece, PI3K/Akt/NF-kB/KAT6B yolu ile p53'e bağlı hücresel kaderi tanımlayan içsel bir anahtar görevi görür.	(96)
Papiller Tiroid Kanser	Upregulated	CBL	miR-22, β-katenin/Wnt yolunun inhibisyonu ile sonuçlanan CBL ekspresyonunu up-regüle eder	(97)

2.2.2 miRNA-143 ve miRNA-145

miRNA-143 ve mi-RNA-145 kodlayan genler, insan kromozomu 5 üzerinde birbirin çok yakın konumlanmış olup aynı bisistronik transkript içinde birlikte transkripsiyonu yapıldığına inanılmaktadır(98). mi-RNA 143 ve mi-RNA 145 gen kümesi, kalpte ve vasküler düz kas hücrelerinde ekpresse edilir(99). miRNA-143 ve miRNA-145 düzensizliğinin esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz, pulmoner arter hipertansiyon ve koroner arter hastalığı dahil olmak üzere bir çok kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğunu göstermiştir(100). miRNA-143 ve miRNA-145 çeşitli tümör tiplerinde servikal, gastrik, kolon, meme ve pankreas karsinomları gibi epitelyal kökenlilerde tümör baskılayıcı olarak tanımlanmıştır(101). miRNA-143 ve miRNA-145 in ekpresyonlarının normal ve tümörlü dokularda fonksiyonların kazanımları veya kayıpları hem in vitro hem in vivo analizlerle gösterilmiştir(101). miRNA-143 ve miRNA-145 kanser terapisi için ideal aday olduğunu düşündürmüş ve bazı araştırmalarda miRNA hücre içlerine verilerek araştırılıyor(101). miRNA-143 ve miRNA-145, prostat kanserinde sıklıkla yetersiz ekprese edilir ve ilerlemiş prostat hastalığı ile ilişkilidir(102). In vitro çalışmalar, PC-3 ve LNCaP insan prostat hücre dizilerinde miRNA-143 ve miRNA-145’ in aşırı ekspresyonunun metastaz, invazyon ve hücre yapışmasını azalttığı ve tersine, bu miRNA’ların inhibe edilmesinin bu süreçler üzerinde zıt etkileri olduğunu göstermektedir(103). miRNA-143 ve miRNA-145 ile tedavi edilen PC3 prostat hücrelerinin kemiğe implante edildiği intratibial enjeksiyonlu bir fare modeli kullanılarak,

mi-RNA 143 ve mi-RNA 145’ in hem tümör boyutunu hem de kemiğe invazyonu azalttığı ortaya çıktı(103). Kliese ve arkadaşları yaptığı araştırmada grade II ve grade III menenjiomalarda miRNA-145 önemini saptamış olup grade I menenjiomalarla karşılaştırıldığında downregule olduğunu ortaya konmuştur(104).

2.2.3 miRNA 221/222

Endotel hücrelerinde migrasyon ve proliferasyonu engelleyen CD 117 yi hedefleyen onkojenik miRNA dır. miRNA 221/222 yüksek ekspresyon seviyeleri, birçok insan kanser tipinde yaygın olarak iki homolog mikroRNA dır. miRNA 221/222 nin çeşitli kanser ilerlemesi ve gelişimindeki rolleri; proliferatif sinyal yollarını kontrol etmek,tümör baskılayıcılardan kaynaklanan hücre ölümlerinden kaçınmak, anjıogenezi izlemek ve hatta epitelyum mezenkimel geçişi desteklemektir. miRNA 221/222 nin aşırı ekspresyonu, bir dizi malignitede gözlenmiştir ve bu durum miRNA 221/222 nin epitelyum kanseri için potansiyel terapötik hedefler olabileceğini göstermektedir.(105) Pankreas hücrelerinde , p27Kip1 ve miRNA 221/222 ekspresyon seviyelerinin ters orantılı olduğu gösterdiler ve aşırı miRNA 221/222 ekspresyonun proliferasyon hızı ve hücre döngüsü faz dağılımı üzerinde önemli sonuçlar olduğunu gösterdiler. Bu sonuçlar daha sonra glioblastomalarda(106), tiroid papiller karsinomalarda(107), meme kanserlerinde(108) hepatosellüler karsinomda(109) ve akciğer kanserlerinde(110) doğrulanmıştır.

Pu ve arkadaşları yakın zamanda; miRNA 221 plazma seviyelerinin kolorektal kanser hastalarını ayırt etmek için potansiyel bir biyobelirteç olduğu bildirmiştir(111). Gerçekte, yüksek plazma miRNA 221 seviyesi, kolorektal kanser hastalarında genel sağ kalım için önemli bir prognostik faktördür ve kolorektal tanı ve prognozu için potansiyel bir moleküler belirteç olarak kullanılabilir(11

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Mevcut çalışmada ESOGÜ Tıp Fak. Beyin ve Sinir Cerrahisi Bilim Dalı'nda menenjioma tanısıyla 15 Haziran 2021- 15 Ağustos 2021 tarihleri arasında takipli olan 19 hastanın doku örneği dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak merkezi sinir sistemi neoplazi olmayan çalışma için uygun kriterleri taşıyan serebrovasküler olay nedenli dekompresif kraniektomi yapılan 13 bireyin dokusu çalışmaya alınmıştır. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.05.2021 tarihli 14 karar no'lu onayı alındı.

Çalışmada, olgu ve kontrol grubu temelinde 3 grup olarak planlama yapılmıştır. Gruplar şu şekilde oluşturulmuştur;

1. Grup (Olgu grubu 1-Grade I Menenjiom): hastalarının doku örnekleri 13 hasta
2. Grup (Olgu grubu 2-Grade II Menenjiom): hastalarının doku örnekleri 6 hasta
3. Grup (Kontrol grubu): 13 kişi

3.2. Olguların Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi

3 aylık periyotta ESOGÜ nöroşirurji polikliğine başvuran ve radyolojik görüntülenmesinde menenjiom saptanan ve tedavi olarak cerrahi gerektiren 13 grade I menenjiom ve 6 adet grade II menenjiom olmak üzere 19 adet olgu grubu ile aynı süreçte ESOGÜ nöroloji inme kliniğinde dekompresif kraniektomi gerektiren 13 kontrol grubu olarak toplam 32 birey dahil edilmiştir. Olgu grubundaki en sık başvuru sebebi 10 olgu ile baş ağrısı olmakla birlikte, 5 olgu nöbet öykü ve EEG bulgusu ile ve 3 olgu nörolojik defisit ve 1 olgu rastlantısal çekilen radyolojik görüntülemelerde saptanmıştır. Anatomik olarak konveksite, parasagital, falks, olfaktör oluk, sfenoid kanat, intraventriküler ve foramen magnum lokalizasyonlarında saptanmıştır. Olgu grubundaki 19 hasta sağlıklı taburcu edilmiştir. Yapılan cerrahilerde menenjiomlar total olarak çıkarılmış olup, beyin invazyonu görülmemiş ek tedaviye gerek duyulmamıştır. Kontrol grubundaki 13 hastadan

8’i sol MCA ve 5’ i sağ MCA enfarktı oluşturmaktadır. 13 hastadan 9 u taburcu edilmiş 4 ü ex olmuştur.

3.3. Kullanılan Aletler ve Malzemeler

Çalışmada kullanılan alet ve sarf malzemelerin ayrıntılı açıklaması aşağıdaki tablo 3.1 ve tablo 3.2’de gösterilmektedir.

Tablo 3.1. Çalışma sırasında kullanılan cihazlar

Cihaz Adı	Cihaz Markası	Cihaz Modeli
Nanodrop	Thermo Scientific™ NanoDrop™ 2000/2000c Spectrophotometers	ND-2000
PCR	Applied Biosystems™ MiniAmp™ Thermal Cycler	A37834
Real Time PCR	Applied Biosystems™ 7500 Real-Time PCR System	4376600
Santrifüj	Neofuge 13R-Refrigerated Centrifuge-Heal Force Bio	

Tablo 3.2 Çalışma sırasında kullanılan sarf malzemeler

Sarf Malzeme Adı	Sarf Malzeme Marka	Sarf Malzeme Model
miRna İzolasyon Kiti	SanPrep Column microRNA Miniprep Kit	SK8811 50 preps
Proteinaz K	Thermo Scientific™ Proteinase K, recombinant, PCR grade	EO0491
Kloroform İzoamilalkol	Merck Isoamyl Alcohol	516726
Nükleaz Free, Ultra Distile Su	Biochrom AGUltra Pure Water, Sterile, Suitable for HPLC	L0015-BC
cDNA Kiti	TaqMan™ Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit	A28007
Real Time PCR Master Mix	BrightGreen miRNA qPCR MasterMix	MasterMix-Mr
PBS	Gibco™ PBS, pH 7.2	20012027

3.4. Yöntem

3.4.1. RNA İzolasyonu

RNA izolasyonunda "SanPrep Column microRNA Miniprep Kit" ticari kiti kullanılmıştır. RNA izolasyonu işlem basamakları aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.3 SanPrep Column microRNA Miniprep Kit içerisinde yer alan sarflar ve miktarları

Bileşenler	Bileşenlerin miktarları (50 Örneklik)
miRNA Extractor	60 ml
RPE Solution	12 ml*
RNase-free water	5 ml
Spin kolonlu toplama tüpü	50
Spin Column MR with Collecon Tube	50

*RPE Solüsyonu kullanılmadan önce % 100 etanol eklenmiştir.

Örnek Hazırlanması

Olgu grubundan ameliyat sırasında rezeke edilen beyin tümörü dokuları ve kontrol grubundan alınan normal doku örnekleri, RNA izolasyonu yapılıncaya kadar RNA later içerisinde -80°C'de saklanmıştır.

Çalışmaya başlamadan önce RNA later içerisindeki doku küçük parçalara ayrılarak (~25-50 mg) üzerine 1 ml miRNAExtractor eklenmiştir. Sonrasında dokular fiziksel parçalanma için bir homojenizatörde 30 sn işleme tabi tutulmuştur. Küçük parçalara ayrılan doku örnekleri RNA izolasyonuna alınmıştır. MikroRNA izolasyon aşamaları aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

MikroRNA İzolasyon Basamakları

1. Doku örnekleri, miRNAExtraktör ile oda sıcaklığında 5-10 dk inkübasyona bırakılarak tamamen lizis olmaları sağlanmıştır.

2. Üzerine 0,2 ml kloroform eklenerek 30 sn vortekslenmiştir. Sonrasında 12,000xg'de 10 dk +4°C santrifüj edilmiştir (Not: Santrifüj sonrası örneklerin 3 faza ayrıldığı görülür. En üstteki renksiz faz RNA içeren kısımdır. Ortadaki beyaz faz ise DNA ve protein içerir. Bu nedenle süpernetantı transfer ederken

DNA kontaminasyonunu önlemek için bu beyaz kısma girmekten kaçınılmalıdır).

3. Üst fazdaki süpernetant (yaklaşık 540µl) temiz bir 1,5 ml RNAse-free mikrosantrifüj tüpüne transfer edilmiştir. Üzerine 1/3 kadar (yaklaşık 180µl) %100 etanol eklenmiştir. Bu miksin yavaşça birkaç kez pipetaj yapılarak karışması sağlanmıştır (Not: Elde edilen miks özellikle santrifüj edilmemiştir).

4. Daha sonra bu miks, alınarak spin kolonlu mikrosantrifüj tüpüne aktarılmıştır. 12,000xg'de 2 dk santrifüj edilmiştir. Sonrasında içerisindeki yaklaşık 690 µl'lik miks yeni bir 1,5 ml RNase-free santrifüj tüpüne aktarılmıştır.

5. Üzerine hacmin 2/3 kadar %100 etanol (yaklaşık 460 µl) eklenmiştir. Sonrasında yavaşça pipetaj yapılarak miksin karışması sağlanmıştır. Miks yeni bir spin kolon tüpüne aktarılmış ve 12,000 × g'de 2 dk santrifüj edilmiş ve alttaki toplama tüpü atılmıştır (Not: Eğer oluşan lizat 750 µl'den fazla ise , bu işlem iki aşamada ve aynı spin kolonda gerçekleştirilir).

6. Üzerine 0,5 ml RPE solüsyonu eklenmiş ve 12,000xg'de 30 sn santrifüj edilerek alttaki toplama tüpü atılmıştır.

7. 6. Basamaktaki işlem bir kez daha tekrar edilmiştir.

8. 12,000xg'de 30 sn spin kolon santrifüj edilmiştir (Not: Bu aşama spin kolonda kalan etanolün uzaklaştırılması için önemlidir).

9. Spin kolon yeni bir 1,5 ml santrifüj tüpüne koyularak, 30-50 µl RNazsız su eklenir. Oda ısısında 2 dakika bekletilir. 12.000 × g'de 30 sn santrifüjlenerek, elüt edilen RNA solüsyonu kullanılıncaya kadar -80°C'de saklanmıştır.

3.4.2. cDNA Sentezi

Elde edilen RNA'ların nanodrop cihazında ölçümü yapılmıştır. Her bir örnek 20 ng olacak şekilde gerekli hesaplamalar yapılarak reaksiyon kurulmuştur. Elde edilen total RNA örneklerinden cDNA sentezi için " TaqMan ® Advanced miRNA cDNA Synthesis Kit " ticari kiti kullanılmıştır (Tablo 3.4). cDNA sentez aşamaları öncelikle poly (A) kuyruğunun eklenmesi şeklinde aşağıdaki gibi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.4 cDNA aşamasında kullanılan kimyasalların listesi

Bileşen	Part no.	Saklama Koşulları
10X Poly A Buffer	100032529	–20°C
ATP, 10 mM	100032528	–20°C
Poly A Enzyme, 5 U/µL	100029178	–20°C
5X Ligase Buffer	100029179	–20°C
RNA Ligase, 10 U/µL	100029180	–20°C
50% PEG 8000	100029181	–20°C
25X Ligation Adaptor	100029182	–20°C
10X RT Enzyme Mix	100029183	–20°C
5X RT Buffer	100029184	–20°C
20X Universal RT Primer	100029185	–20°C
dNTP Mix, 100mM	100029186	–20°C
20X miR-Amp Primer Mix	100029187	–20°C
2X miR-Amp Master Mix	100029188	2°C to 4°C

Poli (A) kuyruğunun eklenmesi

1. Örnekler ve cDNA sentez reaktifleri buz üzerinde çözdürülmüş olup, iyice karıştırmak için hafifçe vortekslenmiş, ardından kısaca santrifüjlenmiştir (Not: Bir sonraki aşamada kullanılacak olan %50 PEG 8000 reaktifi oda sıcaklığında tutulmuştur).

2. 1,5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpünde, aşağıdaki tablo 3.5'e göre gerekli sayıda reaksiyon için yeterli Poli(A) Reaksiyon Karışımı hazırlanmıştır.

Tablo 3.5. Poly (A) Reaksiyonu Hazırlanması

Bileşen	1 Rxn	4 Rxns[1]	10 Rxns[1]
10X Poly(A) Buffer	0.5 µL	2.2 µL	5.5 µL
ATP	0.5 µL	2.2 µL	5.5 µL
Poly(A) Enzyme	0.3 µL	1.3 µL	3.3 µL
RNase-free su	1.7 µL	7.5 µL	18.7 µL
Toplam Poly(A) Reaction Mix volume	3.0 µL	13.2 µL	33 µL

3. Poly(A) Reaksiyon Miksi vortekslenmiş sonrasında kısa bir santrifüj edilmiştir.

4. Bir reaksiyon plate içerisine her kuyucuğuna 3 µL Poli(A) Reaksiyon Karışımı ve 2 µL örnek eklenmiştir.

5. Plate üzeri sealing ile kapatılarak thermal cycler cihazında aşağıdaki PCR protokolüne göre işleme alınmıştır.

Tablo 3.6 Poly (A) kuyruğu reaksiyonu PCR şartları

Aşama	Sıcaklık	Zaman
Polyadenylation	37°C	45 dk
Stop reaction	65°C	10 dk
Hold	4°C	Hold

Adaptör Ligasyon Reaksiyonu

1. 1,5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpünde, aşağıdaki tabloya göre gerekli sayıda reaksiyon için yeterli Ligasyon Reaksiyon Karışımı hazırlanmıştır (Tablo 3.7)

Tablo 3.7 Adaptör Ligasyon Reaksiyonu hazırlanması

Bileşen	1 Rxn	4 Rxns[1]	10 Rxns[1]
5X DNA Ligase Buffer	3 µL	13.2 µL	33 µL
50% PEG 8000[2]	4.5 µL	19.8 µL	49.5 µL
25X Ligation Adaptor	0.6 µL	2.6 µL	6.6 µL
RNA Ligase	1.5 µL	6.6 µL	16.5 µL
RNase-free su	0.4 µL	1.8 µL	4.4 µL
Toplam Ligation Reaction Mix volume	10 µL	44 µL	110 µL

1. Hazırlanan Ligasyon Reaksiyon Miksi vortekslenerek kısa bir santrifüj edilmiştir.
2. Ligasyon Reaksiyon Miksden 10 µL alınarak plate içerisindeki poly (A) kuyruğu reaksiyon ürünü üzerine her bir kuyucuğa aktarılmıştır. Toplam hacim 15 µl olacak şekilde bu işlem her bir kuyucuğa uygulanmıştır.
3. Plate üzeri sealing ile kapatılarak kısa bir santrifüj edilmiştir.
4. Aşağıdaki tablo 3.8'göre thermal cycler cihazında işleme alınmıştır.

Tablo 3.8 Adaptör Ligasyon Reaksiyonu PCR koşulları

Aşama	Sıcaklık	Zaman
Ligation	16°C	60dk
Hold	4°C	Hold

Reverse transkripsiyon (RT) reaksiyonu

1. 1,5 ml mikrosantrifüj tüpüne, RT Reaksiyon Miksi aşağıdaki tablo 3.9'a göre hazırlanmıştır.

Tablo 3.9 RT Reaksiyon Miksi hazırlanması

Bileşen	Rxn	Rxns[1]	Rxns[1]
5X RT Buffer	6 µL	26.4 µL	66 µL
dNTP Mix (25 mM each)	1.2 µL	5.3 µL	13.2 µL
20X Universal RT Primer	1.5 µL	6.6 µL	16.5 µL
10X RT Enzim Miks	3 µL	13.2 µL	33 µL
RNase-free su	3.3 µL	14.5 µL	36.3 µL
Toplam RT Reaksiyon Miks hacmi	15 µL	66 µL	165 µL

2. RT Reaksiyon Miksi vortekslenerek kısa bir santrifüj yapılmıştır.
3. RT Reaksiyon Miksinden 15 µL alınarak adaptör ligasyon reaksiyon ürünü içeren her bir kuyucuğun içerisine eklenmiştir. Toplam hacim 30 µl olmuştur.
4. Plate üzeri sealing ile kapatılarak thermal cycler cihazında tablo 3.10'daki PCR koşullarında cihazda işleme alınmıştır.

Tablo 3.10 RT Reaksiyon Miksi PCR koşulları

	Sıcaklık	Zaman
Reverse transcription	42°C	15 dk
Stop reaction	85°C	5 dk
Hold	4°C	Hold

RT Reaksiyon Miksi –20°C'de 2 ay ve üzerinde saklanabilir.

miR-Amp reaksiyonu

1. 1,5 ml mikrosantrifüj tüpünde tablo 3.11'deki miR-Amp Reaksiyon Miksi hazırlanmıştır.

Tablo 3.11 miR-Amp Reaksiyon Miksi hazırlanması

Bileşen	1 Rxn	4 Rxns[1]	10 Rxns[1]
2X miR-Amp Master Mix	25 µL	110 µL	275 µL
20X miR-Amp Primer Mix	2.5 µL	11 µL	27.5 µL
RNase-free su	17.5 µL	77 µL	192.5 µL
Toplam miR-Amp Reaksiyon Miks hacim	45 µL	198 µL	495 µL

2. miR-Amp Reaksiyon Miksi vortekslenerek kısa bir santrifüj yapılmıştır.
3. 45 µL miR-Amp Reaksiyon Miksinden alınarak yeni bir plate her bir kuyucuğa dağıtılmıştır.
4. Üzerine 5 µL RT reaksiyon ürününden eklenerek her kuyucukta toplam hacmin 50 µl olması sağlanmıştır.
5. Plate üzeri sealing ile kapatılarak bir thermal cycler cihazında MAX ramp speed modunda işleme alınmıştır (Tablo 3.12).

Tablo 3.12 miR-Amp Reaksiyon Miksi

Aşama	Sıcaklık	Zaman	Döngü
Enzim aktivasyonu	95°C	5 dk	1
Denatürasyon	95°C	3 sn	14
Anneal/Extend	60°C	30 sn	
Stop reaction	99°C	10 dk	1
Hold	4°C	Hold	1

miR-Amp reaksiyon ürünleri dilüsyon edilmeden –20°C'de 2 ay ve üzeri saklanabilir.

miRNA Real Time PCR Reaksiyonu

Elde edilen miR-Amp reaksiyon ürünleri Real-Time PCR işleme tabi tutulmuştur. Aşağıda tablo 3.13'deki gibi Real-Time PCR miksi hazırlanmıştır. Tablo 3.14'deki gibi Real-Time PCR koşullarına göre PCR cihazına yüklenmiştir.

Tablo 3.13 Real-Time PCR reaksiyon miksi hazırlanması

Real Time PCR Reaksiyon Mix (1 örnek için)	
Master Mix	10µl
cDNA	2µl
Foward Primer	1µl
Revers Primer	1µl
PCR grade su	6µl
Toplam hacim	20µl

Tablo 3.14 Real-Time PCR reaksiyon miksi PCR koşulları

PCR Protokol			
Aşama	Sıcaklık	Zaman	Döngü
First Denaturation	95°C	10dk	
Denaturation	95°C	15s	40 cycle
Primer Annealing	60°C	30s	
Elongation	72°C	30s	

Kullanılan Primerler: Çalışma sırasında kullanılan aday miRNA'ların primer dizileri aşağıda ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Çalışmada house keeping gen olarak U6 kullanılmıştır. Kullanılan primerler firmanın önerdiği şekilde sulandırılmıştır.

Hazırlanan stok primerler 10 µM olacak şekilde dilüsyon edilmiştir.

Mir 143 (MIR143 Human qPCR Primer Pair (MI0000459,ORIGENE))
F: GCAGTGCTGCATCTCTG

R: GAACATGTCTGCGTATCTC

miR- 145 (miR-145 Human qPCR Primer Pair (MI0000461,ORIGENE))
F: GTCCAGTTTTCCCAGGA
R: GAACATGTCTGCGTATCTC

miR-221 (miR-221 Human qPCR Primer Pair (MI0000298,ORIGENE))
F: ACCTGGCATACAATGTAG
R: GAACATGTCTGCGTATCTC

miR- 22 (miR-22 Human qPCR Primer Pair (MI0000078,ORIGENE))
F: GTTCTTCAGTGGCAAGC
R: GAACATGTCTGCGTATCTC

U6 control (5S Human qPCR Primer Pair,ORIGENE)

F: CTCGCTTCGGCAGCACAT
R: TTTGCGTGTCATCCTTGCG

ANALİZ

Her bir örnek belirlenen 4 aday miRNA ve 1 housekeeping gen açısından değerlendirilmeye alınmıştır. Örneklerin her biri duplike olarak çalışılmış olup çıkan sonuçların ortalaması alınmıştır. Gen ekspresyon durumları $2^{-\Delta\Delta Ct}$ hesaplama yöntemine göre değerlendirilmiştir.

İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS 21 paket programı ile yapıldı. Nitel değişkenlere ait özet değerler frekans ve yüzde, nicel değişkenlerde ise ortalama±standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak gösterildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan değişkenlerde, üç grup karşılaştırılması Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile yapıldı. Anlamlı çıkan değişkenler için grupların ikili karşılaştırılması Bonferroni testi ile gerçekleştirildi. Normal dağılım görülmeyen değişkenlerde üç grup karşılaştırılması ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Bu test sonucunda anlamlı çıkan değişkenler için ikili grup karşılaştırması Dunn testi ile yapıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişki Ki kare analizi ile incelendi. Analiz sonucu $p<0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza kliniğimize menenjioma ön tanısı alıp cerrahi gerektiren ve serebrovasküler olay nedenli dekompresif kraniektomi gerektiren toplam 32 hasta dahil edildi. Patoloji değerlendirlmesi sonucu grade I menenjioma 13 hasta, grade II menenjioma 6 hasta ve duraplasti yapılan 13 hastadan oluşan 3 grup oluşturuldu. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1 Olguların tanı dağılım oranları

Tanı	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi
Grade I menenjioma	13	40%
Grade II menenjioma	6	20%
Kontrol	13	40%
Toplam	32	100%

4.1 Yaş

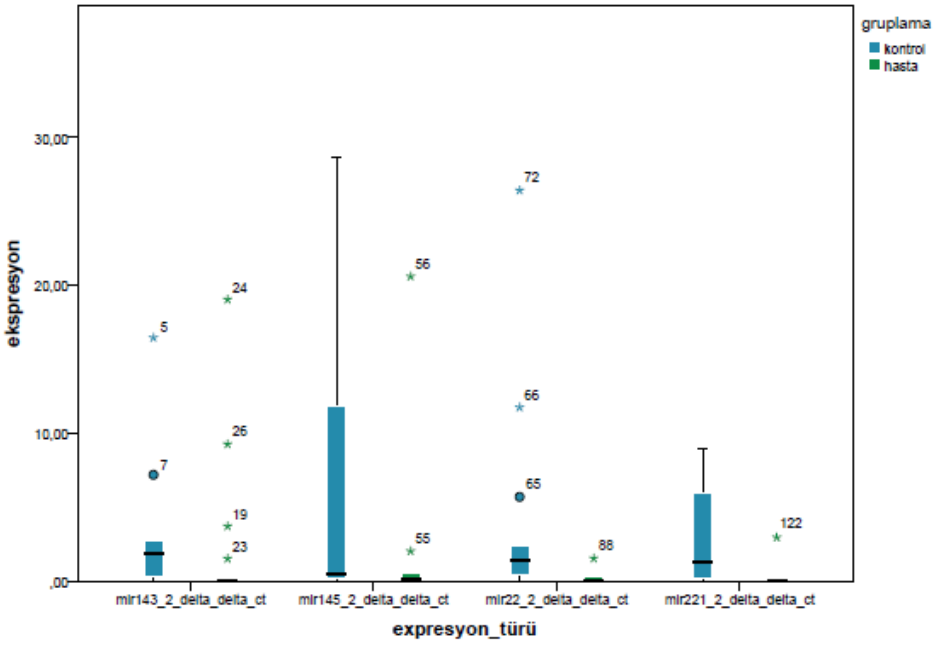
Çalışma kapsamında grade I menenjioma grubunun yaş ortalaması 60.77 ± 11.12 olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 42 ve 79' tur. Grade II menenjioma grubunun yaş ortalaması 57.83 ± 15.70 olup minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 30 ve 74' tür. Kontrol grubunun yaş ortalaması 58 ± 14 olup minumum ve maksimum değerleri sırasıyla 31 ve 75' tir.

Tablo 4.2 miR-143, miR145, miR-22 ve miR-221 kontrol ve olgu gruplarında istatiksel karşılaştırılması

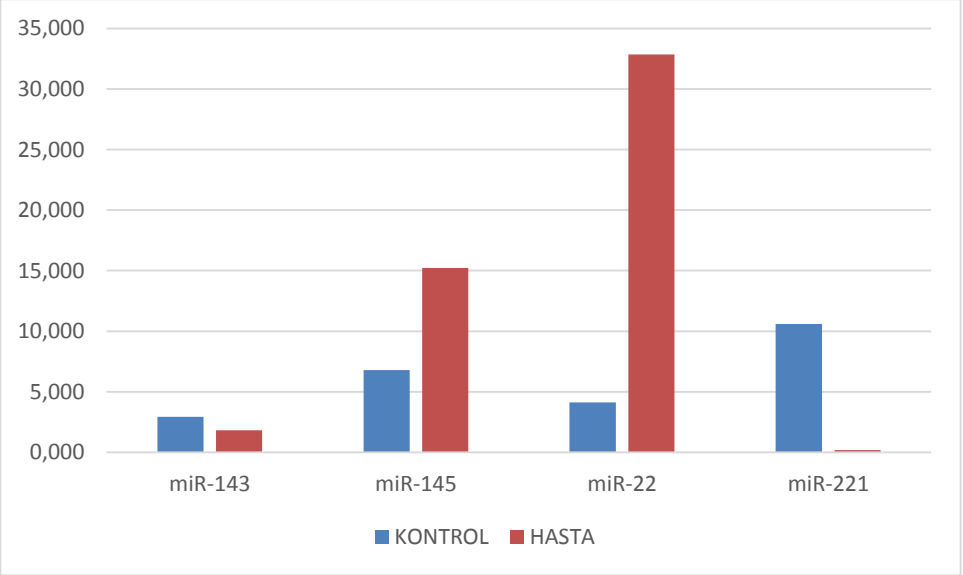
	Kontrol		Menenjiom		p
	Ort. ± Std. Sapma ($2^{-\Delta\Delta CT}$)	Median [Q1:Q3]	Ort. ± Std. Sapma ($2^{-\Delta\Delta CT}$)	Median [Q1:Q3]	
miR-143	2,93 ± 4,47	1,82 (0,36: 2,75)	1,81 ± 4,71	0,05 (0,03:0,24)	0,008
miR-145	6,78± 10,47	0,53(0,20: 11,83)	15,22± 47,33	0,11 (0,05:0,57)	0,136
miR-22	4,11 ± 7,43	1,45 (0,46: 2,43)	32,85± 98,23	0,04 (0,006:0,288)	0,005
miR-221	10,61 ± 28,78	1,34 (0,18: 5,92)	0,19 ± 0,67	0,01(0,004:0,094)	<0,001

4.2 miRNA 22, miRNA 143, miRNA 145 ve miRNA 221/222 Ekspresyon Düzeylerinin Gruplar Arası Dağılımı

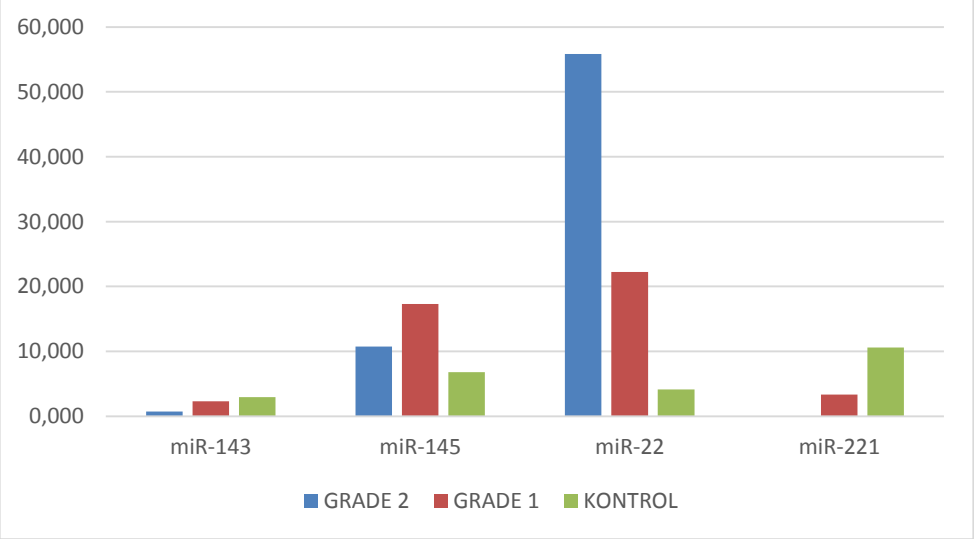
miR-143; miR-22 ve miR-221 ekpresyon düzeyleri yönünden olgu ve kontrol grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. ($p < 0.05$) Ancak grade I ve grade II menenjiom grupları arasında yapılan istatiksel analizde herhangi anlamlı fark gözlenmemiştir. ($p > 0.05$) (Tablo 4.2)



Şekil 4.1 miR-143, miR-145, miR22 ve miR221 ekpresyon düzeyleri



Şekil 4.2 Gruplar arası ortalama $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı



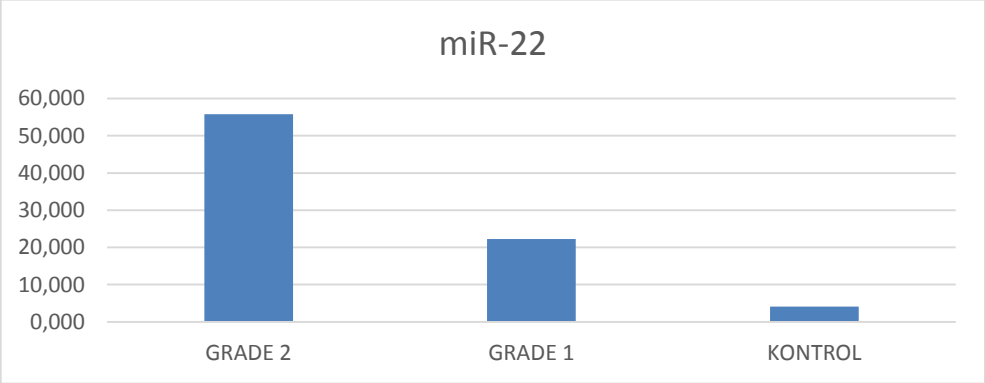
Şekil 4.3 Grade1 -Grade2 olgular ve kontrol grubunun ortalama $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı

Tablo 4.3 miRNA Ekspresyon Düzeylerinin Gruplar arası Kat Değişimleri

	Kontrol/Menenjiom	Kontrol/Grade1	Kontrol /Grade2	Grade1 /Grade2
miR-143	-1.6	-1.2	-4.1	-3.2
miR-145	+2.2	+2.5	+1.5	+1.6
miR-22	+7.9	+5.4	+13.5	+2.5
miR-221	-55	-3.1	-221.4	-69.4

4.2.1 miRNA 22 Ekspresyon Düzeyi

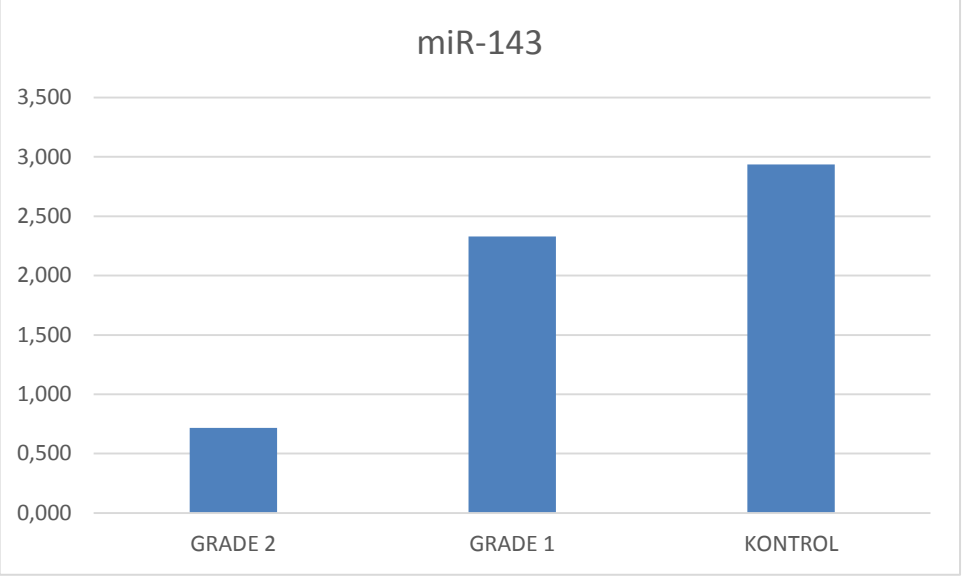
miR-22 ekspresyon düzeylerine bakıldığında hasta grubunun (grade I ve grade II menenjiom) ekspresyon düzeylerinde kontrol grubu ekspresyon düzeylerine oranla yaklaşık 7.9 kat artış gözlenmiştir ve istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (p = 0.005) (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3) Grade I menenjiomlarda ekspresyon düzeyi kontrol grubuna oranla 5.4 kat arttığı gözlenirken bu oran grade II menenjiomlarda 13.5 kata kadar çıkmaktadır.(Tablo 4.3) Grade I ve grade II menenjiomlarda ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında grade II menenjiomlarda miR-22 ekspresyonu grade I menenjiomlara oranla 2.5 kat arttiği gözlenmiş olmasına rağmen bu fark istatiksel analizlere yansımamıştır. (p= 0.323) (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3)



Şekil 4.4 Grade1-Grade2 olgular ve kontrol grubunda ortalama miRNA-22 $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı

4.2.2 miRNA 143 Ekspresyon Düzeyi

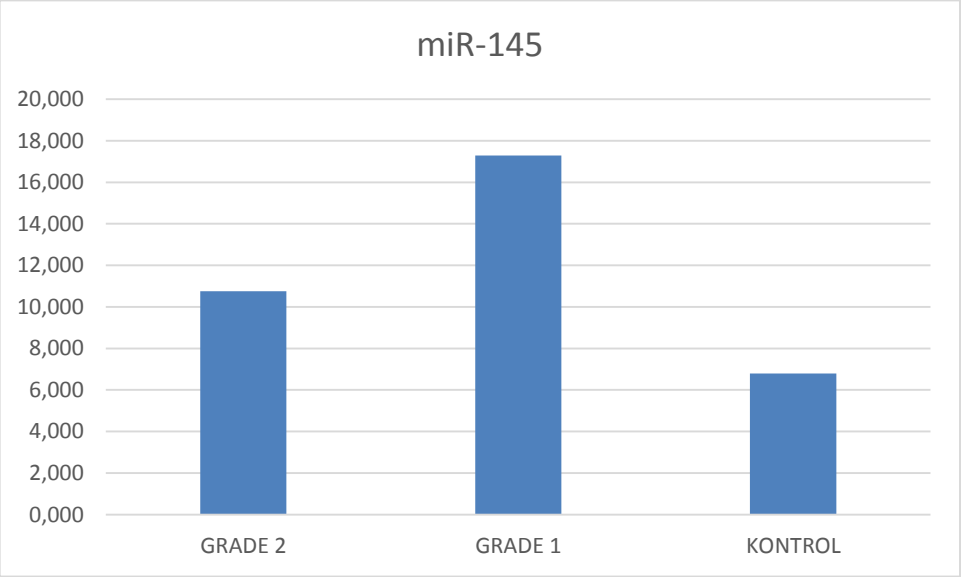
miR-143 ekspresyon düzeylerine bakıldığında hasta grubunun (grade I ve grade II menenjiom) ekspresyon düzeylerinde kontrol grubu ekspresyon düzeylerine oranla yaklaşık 1.6 kat azaldığı gözlenmiştir ve istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (p = 0.008)(Tablo 4.2 ve Tablo 4.3) Grade I menenjiomlarda ekspresyon düzeyi kontrol grubuna oranla 1.2 kat azaldığı gözlenirken, grade II menenjiomlarda 4.1 kat azalmıştır.(Tablo 4.3) Grade I ve grade II menenjiomlarda ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında grade II menenjiomlarda miR-143 ekspresyonu grade I menenjiomlara oranla 3.2 kat azalış gözlenmiştir ancak istatiksel analizlere yansımamıştır. (p= 0.368)(Tablo 4.2 ve Tablo 4.3)



Şekil 4.5 Grade1-Grade2 olgular ve kontrol grubunda ortalama **miR-143** $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı

4.2.3 miRNA 145 Ekspresyon Düzeyi

miR-145 ekspresyon düzeylerine bakıldığında hasta grubunun (grade I ve grade II menenjiom) ekspresyon düzeylerinde kontrol grubu ekspresyon düzeylerine oranla yaklaşık 2.2 kat arttığıı gözlenmiştir ve istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p = 0.136)(Tablo 4.2 ve Tablo 4.3) Grade I menenjiomlarda ekspresyon düzeyi kontrol grubuna oranla 2.5 kat arttığı gözlenirken, grade II menenjiomlarda 1.5 kat artmıştır.(Tablo 4.3) Grade I ve grade II menenjiomlarda ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında grade II menenjiomlarda miR-145 ekspresyonu grade I menenjiomlara oranla 1.6 kat arttığı gözlenmiştir ancak istatiksel analizlere yansımamıştır. (p= 0.579)(Tablo 4.2 ve Tablo 4.3)

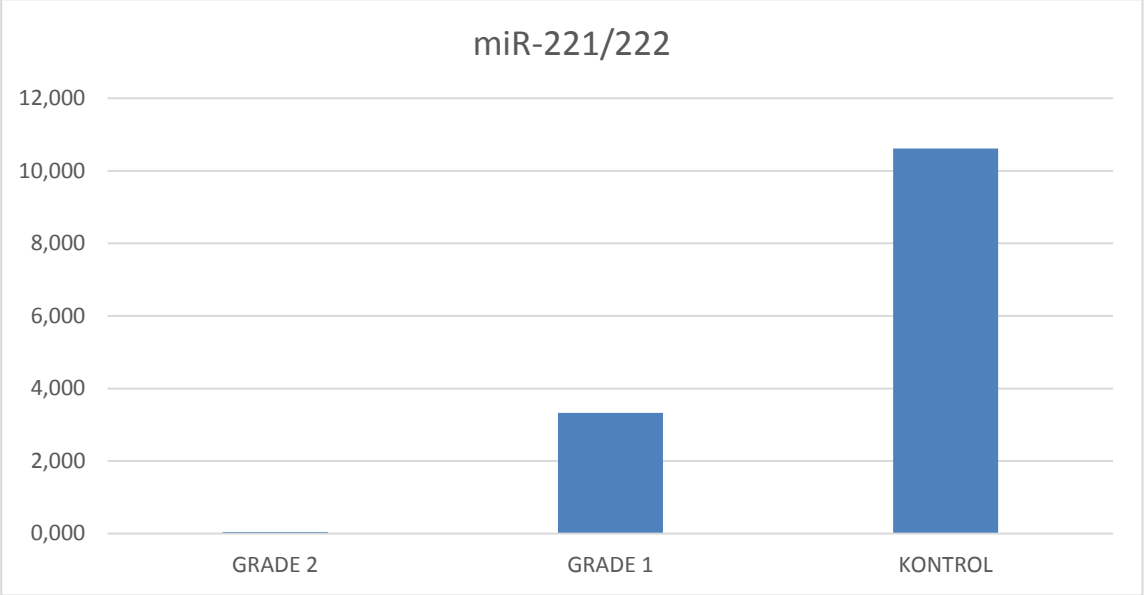


Şekil 4.6 Grade1 -Grade2 olgular ve kontrol grubunda ortalama miR-145 $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı

4.2.4 miRNA 221/222 Ekspresyon Düzeyi

miR-221/222 ekspresyon düzeylerine bakıldığında hasta grubunun (grade I ve grade II menenjiom) ekspresyon düzeylerinde kontrol grubu ekspresyon düzeylerine oranla yaklaşık 55 kat azaldığı gözlenmiştir ve istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0.0001$) (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3) Grade I menenjiomlarda ekspresyon düzeyi kontrol grubuna oranla 3.1 kat azaldığı gözlenirken, grade II menenjiomlarda 221.4 kat azalmıştır.(Tablo 4.3) Grade I ve grade II menenjiomlarda ekspresyon

düzeyleri karşılaştırıldığında grade II menenjiomlarda miR-145 ekspresyonu grade I menenjiomlara oranla 69.4 kat azalış gözlenmiştir ancak istatiksel analizlere yansımamıştır. (p= 0.416)(Tablo 4.2 ve Tablo 4.3)



Şekil 4.7 Grade1 -Grade2 olgular ve kontrol grubunda ortalama **miR-221-222** $2^{-\Delta\Delta CT}$ Oranlarının Dağılımı

5.TARTIŞMA

Menenjiomalar araknoid kap hücrelerinden köken alan yaklaşık tüm intrakranıyal tümörler içinde %13-26 sıklıkta görülen genellikle bening tümörlerdir. Menenjıomalar, glial tümörlerden sonra en çok morbiditeye sahip tümörlerdir. Çoğu menenjıomlar için büyüme hızı oldukça yavaş olmakla birlikte bazen radyolojik görüntülemelerde spontan rastlanılmaktadır. Menenjiomaların prognozunu tahmin etmek için WHO Merkezi Sinir Sistemleri Tümörleri Sınıflandırması; üç histolojik dereceye 15 alt tipe ayırmıştır. Yaklaşık %90 ı WHO grade I; %5-7' yi atipik meninjiomlar grade II; %1-3 Anaplastik grade III oluşturmaktadır(1). Tüm menenjıomlarda kadınlarda fazla görülmesine rağmen grade arttıkça genç erkeklerde kadınlara oranla görülme sıklığı artmıştır. Cerrahi öncesi embolize edilen menenjıomlarda izlenen yaygın nekroz, rejeneratif atipi, nükleol irileşmesi ve artmış mitotik aktivite nedeniyle aslında benign nitelikte olan bir menenjıomun sıklıkla grade II veya nadiren grade III derecelendirme olasılığı mevcuttur. Bundan dolayı nekroz dışındaki canlı tümör alanlarının dikkatle incelenmesi embolizasyon materyalinin varlığı ve detaylı bir klinik öykü yanlış derecelendirmenin önüne geçmektedir.

Menenjiomlar genetik olarak anormalliği araştırılan ilk solid tümörlerdendir. Genetik olarak önceden bilinmesi menenjiomaların tanı, tedavi ve korunma açısından yol gösterici olacaktır. Menenjiom tanılı hastaların ailelelerinde bir çok genetik çalışmalar yapılmıştır. Malmer ve ark. tarafından yapılan çalışmada; akrabalarda menenjiom riskinde artış görülmemiş; fakat birinci derece yakınlarda riski yaklaşık iki kat fazla saptanmıştır(62).

micro-RNA lar küçük endojen kodlamayan yaklaşık 21-23 nükleotid uzunluğunda tek iplikli RNA molekülü türüdür ve gen ekspresyonunu düzenleyen, normal ve kanser hücre gelişimini, çoğalmasını, ölümü ve farklılaşması gibi fizyopatolojik mekanizmalarda rol oynayan kısa kodlayıcı olmayan RNA' lardır(73-74). İlk olarak 1993 senesinde Lee ve arkadaşları tarafından C. elegans' ın gelişiminin takibi sırasında tanımlanmıştır(75). Genom üzerinde protein kodlayan intron ve ekzon bölgeleri ve protein kodlamayan bölgelerdeki RNA genlerinden transkripsiyonu

sağlanan; fakat protein translasyonu gerçekleşmeyen, fonksiyonel RNA moleküllerdir. Yani DNA dan transkripsiyonu yapılan ama proteine çevirisi yapılmayan genler tarafından kodlanırlar. İnsan genomunda miRNA' ları kodlayan yüksek seviyede korunmuş yüzlerce gen bölgesi keşfedilmiştir(76). Günümüze kadar, insan genomunda 1000 üzerinde miRNA tanımlanmıştır. İnsan geni ekspresyonunun %30-75 kadarının miRNA ile regüle edildiği düşünülmektedir.

miRNA-22, çeşitli kanserlerde çeşitli etkileri gösterir, çünkü bu kanserlerde farklı şekilde ifade edilir, örneğin prostat kanserinde up regülasyon(79) veya meme kanserlerinde down regülasyon(80) olarak saptanmıştır(Tablo 2.8). miRNA-22 östrojen ile meme kanseri gelişiminde rol oynar. Östrojen reseptörü alfayı hedefleyerek miRNA-22, meme kanserinde hücre proliferasyonunu üzerinde etki ettiği düşünülmektedir(81). Menenjiomalarda progesteron ve östrojen reseptör varlığı yaklaşık 30 yıldır bilinmektedir. Meme ca hastalarda miRNA-22 down regüle bulunmuş; fakat bizim yaptığımız çalışmada menenjiom olgularında up regüle olduğu saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı saptanmasa da menenjiom grade arttıkça miRNA-22 ekspresyon arttığı görülmüştür. (p= 0.323) (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3)

miRNA-221/222 yüksek ekspresyon seviyeleri, birçok insan kanser tipinde yaygın olarak iki homolog mikroRNA dır. miRNA-221/222 nin çeşitli kanser ilerlemesi ve gelişimindeki rolleri; proliferatif sinyal yollarını kontrol etmek, tümör baskılayıcılardan kaynaklanan hücre ölümlerinden kaçınmak, anjıogenezi izlemek ve hatta epitelyum mezenkimel geçişi desteklemektir. miRNA-221/222 nin aşırı ekspresyonu, bir dizi malignitede gözlenmiştir ve bu durum miRNA-221/222 nin epitelyum kanseri için potansiyel terapötik hedefler olabileceğini göstermektedir(105). Bizim çalışmamızda; miR-221/222 ekspresyon düzeylerine bakıldığında hasta grubunun (grade I ve grade II menenjiom) ekspresyon düzeylerinde kontrol grubu ekspresyon düzeylerine oranla yaklaşık 55 kat azaldığı gözlenmiştir ve istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0.0001$) (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3) Grade I menenjiomlarda ekspresyon düzeyi kontrol grubuna oranla 3.1 kat azaldığı gözlenirken, grade II menenjiomlarda 221.4 kat azalmıştır.(Tablo 4.3) Grade I ve grade II menenjiomlarda ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında grade II menenjiomlarda miR-145 ekspresyonu grade I

menenjiomlara oranla 69.4 kat azalış gözlenmiştir ancak istatiksel analizlere yansımamıştır. (p= 0.416)(Tablo 4.2 ve Tablo 4.3)

Kliese ve arkadaşları yaptığı araştırmada grade II ve grade III menenjiomalarda miRNA-145 önemini saptamış olup grade I menenjiomalarla karşılaştırıldığında downregule olduğunu ortaya koydular(104). Bizim çalışmamızda miRNA-145 ekspresyon düzeyinin menenjiomlarda upregüle olduğu görülmesine rağmen istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grade arttıkça miRNA-145 ekpresyon upregüle olduğu saptanmıştır fakat istatiksel anlamda fark gözlenmemiştir. (p= 0.579)(Tablo 4.2 ve Tablo 4.3)

miRNA-143 ve miRNA-145 gen kümesi, kalpte ve vasküler düz kas hücrelerinde ekpresse edilir(99). miRNA-143 ve miRNA-145 düzensizliğinin esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz, pulmoner arter hipertansiyon ve koroner arter hastalığı dahil olmak üzere bir çok kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğunu göstermiştir(100). miRNA-143 ve miRNA-145 çeşitli tümör tiplerinde servikal, gastrik, kolon,meme ve pankreas karsinomları gibi epitelyal kökenlilerde tümör baskılayıcı olarak tanımlanmıştır(101). miRNA-143 ve miRNA-145 in ekpresyonlarının normal ve tümörlü dokularda fonksiyonların kazanımları veya kayıpları hem in vitro hem in vivo analizlerle gösterilmiştir(101). miRNA-143 ve miRNA-145 kanser terapisi için ideal aday olduğunu düşündürmüş ve bazı araştırmalarda miRNA hücre içlerine verilerek araştırılıyor(101). miRNA-143 ve miRNA-145, prostat kanserinde sıklıkla yetersiz ekprese edilir ve ilerlemiş prostat hastalığı ile ilişkilidir(102). Bizim çalışmamızda miRNA-143 ekspresyon down regule olduğu saptanmış istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Menenjiomlarda grade arttıkça miRNA-143 ekspresyon down regüle olduğu saptanmış fakat istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p= 0.368)(Tablo 4.2 ve Tablo 4.3)

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Menenjiomlar, nöroşirurji pratiğinde oldukça sık görülen hastalık grubunda yer almaktadır. Genetik çalışmaların her gün daha çok klinik pratiğimize girmeye başlamasıyla tanıdan tedaviye her basamakta yer almaktadır. Son yıllarda miRNA' ların kanser gelişiminde invazyon, metastaz, proliferasyon ve anjiyogenez gibi biyolojik süreçlerinde rol oynamaktadır . Günümüze kadar çok sayıda miRNA'lar tanımlanmış olmasına rağmen, santral sinir sistemi tümörlerinde patogenezinde önemli olabilecek çok sayıda miRNA'lar halen tanımlanmayı beklemektedir. Genetik olarak çalışılan ilk santral sinir sistemi tümörü olan menenjiomların prevelansı göz önüne alındığında mi-RNA' ların tümör markerı olarak kullanılabilir; fakat menenjiom gelişim sürecinin bir biyomarkerı veya terapötik ajan olarak miRNA'lardan yararlanılması için elde edilen bilgilerin belirli standartlara getirilmesi gerekmektedir. Menenjiomların vaskülaritesi artmasıyla preop embolize edilmesiyle oluşan grade farklılığı göz önüne alındığında mi-RNA çalışmalarıyla grade hakkında daha sağlıklı fikir saptanabilir, hastaların takip ve tedavilerinde yol gösterici olabilir. Grade ile miRNA arasındaki çalışma tarafımızca yapılmış; fakat histopatolojik alt tipleri çalışmada değerlendirilmemiştir. Mi-RNA' ların up veya down regüle hedef bölgeleri ve mi-RNA sayıları arttıkça menengiom sınıflandırılmasında, tanımlanmasında, gelecekteki tedavi olanaklarının seçiminde, küçük ama işlevi büyük olan miRNA'ların yol göstereceği düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. DN Louis, BW Scheithauer, H Budka, von Deimling A, Kepes JJ Meningiomas, Kleihues P, Cavenee WK (Eds.), Pathology and genetics of tumours of the nervous system: World Health Organisation classification of tumours, IARC Press, Lyon (2000), pp. 176-184
2. I.R. Whittle, C. Smith, P. Navoo, D. Collie ; Meningiomas Lancet, 363(2004), pp.1535-1543
3. Zülch KJ. Brain Tumors: Their Biology and Pathology. 3d ed. Berlin: springer Verlag. 1986
4. Ogasawara, C.; Philbrick,B.D.; Adamson, D.C. Meningioma: AReview of Epidemiology, Pathology,Diagnosis, Treatment, and FutureDirections. Biomedicines 2021, 9, 319
5. Perry A, Giannini C, Raghavan R ve ark: Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2- associted meningiomas: A clinicopathologic study of 53 cases. J Neuropathol Exp Neurol 60:994-1003,2001
6. Meneon G, Nair S, Sudhir J: Childhood and adolescentmeningiomas: A report of 38 cases and review of the literature. Acta Neurochir 151:239-244, 2009
7. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A: Meningiomas. Louis DN, Ohgaki H, Wiester OD, Cavenee WK, WHO classification of tumors of the central nervous system, Lyon: IARC Press,2007:164-17
8. S. Sadetzki, P. Flint-Richter, T. Ben Tal, D. Nass: Radiation-induced meningiomas: a descriptive study of 253 cases; J Neurosurg, 97(2002), pp.1078-1082
9. Friend KE, Radinsky R, McCutcheon IE: Growth hormon receptor expression and function in meningiomas: Effect of a specific receptor antagonist. J Neurosurg 91: 93-99, 1999

10. Shao C, Bai LP, Qi ZY, et al. Overweight, obesity and meninjiyoma risk: A meta-analy-sis. PLoS One. 2014;9(2)

11. Rengachary SS, Suskind DL. Meningiomas in the elderly and asymptomatic meningiomas. In Al-Mefty O (ed): Meningiomas. New York : Raven Press, 1991, pp 153-159.

12. Al- Mefty O (ed): Meningiomas. New York: Raven Press, 1991

13. Sloan JSB and Kruchko C: Meningioma: causes and risk factors.Neurosurg Focus 23(4), 2007

14. S. Sadetzki, P. Flint-Richter, T. Ben Tal, D. Nass: Radiation-induced meningiomas: a descriptive study of 253 cases; J Neurosurg, 97(2002), pp.1078-1082

15. D. L. Preston, E. Ron, S. Yonehara, et al: Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure; J Natl Cancer Inst, 94(2002), pp. 1555-1563

16. F. Umansky, Y. Shoshan, G. Rosenthal, S. Fraifeld, S. Spektor; Radiation-induced meningioma; Neurosurg Focus, 24 (5) (2008), p. E7

17. Davis F, Tavelin BB, Grutsch JJ ve ark: Second primary tumorsfollowing a diagnosis of meningioma in Sweden, 1958-1977. Neuroepidemiology 29(1-2):101-106, 2007

18. Lee EE, Grutsch JJ, Persky VV ve ark: Association of meningioma with reproductive factors. Int J Cancer 119(5):1152-1157,2006

19. Calvocoressi L, Claus EB: Epidemiology and natural history of meningiomas. Pamir MN, Black PM, Fahlbusch R (eds), Meningioma, A comprehensive text, first editiıon, Philadelphia: Saunders, 2010:61-77

20. Schlehofer B, , Blettner M, & Wahrendorf J: Association between brain tumors and menopausal status. J Natl Cancer Inst 84:1346–1349, 1992

21. Hatch EE, , Linet MS, , Zhang J, , Fine HA, , Shapiro WR, & Selker RG, et al. : Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. Int J Cancer 114:797–805, 2001

22. Wolfsberger SS, Doostkam SS, Boecher-Schwarz HGH-Gve ark: Progesterone-receptor index in meningiomas:Correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. Neurosurg Rev, 27(4): 238-245, 2004

23. Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET: Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: Prognostic considerations. J Neurosurg 86(1): 113-120, 1997

24. Wolfsberger SS, Doostkam SS, Boecher-Schwarz HGH-G ve ark: Progesterone-receptor index in meningiomas: Correlation with clinico-pathological parameters and review of the literature. Neurosurg Rev, 27(4): 238-245, 2004

25. Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA ve ark: Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. J Neurosurg 99(5):848-853, 2003

26. Lee EE, Grutsch JJ, Persky VV ve ark: Association of meningioma with reproductive factors. Int J Cancer 119(5):1152-1157,2006

27. Preston-Martin SS, Monroe KK, Lee PJ ve ark: Spinal meningiomas in women in Los Angeles County: Investigation of an etiological hypothesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 4(4):333-339, 1995

28. Rajamaran PP, De Roos AJ, Stewart PA ve ark: Occupation and risk of meningioma and acoustic neuroma in the United States. Am J Indust Med 45(5):395-407, 2004

29. Hu J, Little J, Xu T et al: Risk factors for meningioma in adults: A case control study in Northeast China. Int J Cancer 83: 299-304, 1999

30. J. Acquavella, G. Olsen, et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. Ann Epidemiol, 8 (1998), pp. 64-74

31. S. A. Khuder, A. B. Mutgi, et al. Meta-analyses of brain cancer and farming. Am J Ind Med, 34 (1998), pp. 252-260

32. D. Provost, A. Cantagrel, et al. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. Occup Environ Med, 64 (2007), pp. 509-514

33. B. Schneider, H. Pulhorn, B. Rohrig, N. G. Rainov. Predisposing conditions and risk factors for development of symptomatic meningioma in adults. Cancer Detect Prev, 29 (2005), pp. 440-447

34. E. Linos, T. Raine, et al. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. J Nalt Cancer Inst, 99 (2007), pp. 1544-1550

35. M. Wang, C. Chen, et al. Inverse association between eczema and meningioma: a meta-analysis. Cancer Causes Control, 22 (2011), pp. 1355-1363

36. J.L. Wiemels, M. Wrensch, *et al.* Reduced allergy and immunoglobulin E among adults with intracranial meningioma compared to controls Int J Cancer, 129 (2011), pp. 1932-1939

37. Cerhan JH, Butts AM, Syrjanen JA, et al. Factors Associated With Meninjiyoma De-tected in a Population-Based Sample. Mayo Clin Proc 2019; 94:254.

38. Ojemann RG. olfactory groove menengiomas. Al Mefty (ed) Menengiomas. New York: raven Pres, 1991:383-393

39. C.L.Solero, S. Giombini, G. Morello The natural history of untreated skull base meningiomas Surg Neurol, 59(2003),pp. 87-92

40. A.S Lieu, S.L. Howng Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. Epilepsy Res, 38(2000), pp. 45-52

41. Lovick DS, Maxwell: Parasagittal and falcine menengioma surgery. Scmidek HH, Sweet WH (eds), Operative Neurosurgical Technique, Vol 1,Ch 53, Fourth Edition, Philadelphia: WB Saunders Co. 2000:33-744

42. Çallı C, Sezer H, Demirtaş E,Oktar N, Yüntem N. Menengiomalarda MRG bulgularının histolojik alt türler ile ilişkisinin araştırılması. Ege Tıp dergisi 40:121-125,2001

43. Soylemezoglu F. Pathological Classification of Meningiomas Türk Nöroşirurji Dergisi. 2011;21(2): 84-90

44. Coke CC, Corn BW, Werner-Wasik M, Xie Y, Curran WJ Jr. Atypical and malignant meningiomas: an outcome report of seventeen cases. *J Neurooncol* (1998) 39(1):65–70

45. J Kuratsu, M Kochi, Y Ushio. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. J Neurosurg. 92 (2000), pp. 766-770

46. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1957; 20(1): 22-39.

47. A Gruber, M Killer, P Mazal, G Bavinzski, B Richling. Preoperative embolisation of intracranial meningiomas: a 17-years single center experience. Minim Invasive Neurosurg, 43 (2000), pp. 18-29

48. CL Rosen, JM Ammerman, LN Sekhar, WO Bank. Outcome analysis of preoperative embolisation in cranial base surgery. Acta Neurochir Wien, 144 (2002), pp. 1157-1164

49. JY Chun, MW McDermott, KR Lamborn, CB Wilson, R Higashida, MS Berger. Delayed surgical resection reduces intraoperative blood loss for embolized meningiomas. Neurosurgery, 50 (2002), pp. 1231-1235

50. A Perry, MR Chicoine, E Filiput, JP Miller, DT Cross. Clinicopathologic assessment and grading of embolized meningiomas: a correlative study of 64 patients. Cancer, 92 (2001), pp. 701-711

51. NM Barbaro, PH Gutin, CB Wilson, GE Sheline, EB Boldrey, WM Wara. Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. Neurosurgery, 20 (1987), pp. 525-528

52. M Kokubo, Y Shibamoto, JA Takahashi, et al. Efficacy of conventional radiotherapy for recurrent meningioma. J Neurooncol, 48 (2000), pp. 51-55

53. J Jaaskelainen, M Haltia, A Servo. Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy and outcome. Surg Neurol, 25 (1986), pp. 233-242

54. Nicolato A, Giorgetti P, Foroni R, Grigolato D, Pasquin IP, Zuffante M, et al. Gamma knife radiosurgery in skull base meningiomas: a possible relationship between somatostatin receptor decrease and early neurological improvement without tumour shrinkage at short-term imaging follow-up. Acta neurochirurgica. 2005;147 (4):367-74; discussion 74-5.

55. D Kondziolka, LD Lunsford, RJ Coffey, JC Flickinger. Stereotactic radiosurgery of meningiomas. J Neurosurg, 74 (1991), pp. 552-559

56. BE Pollock, SL Stafford, MJ Link. Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas. Neurosurg Clin N Am, 11 (2000), pp. 659-666

57. R. O. Mirimanoff, D. E. Dosoretz, R. M. Linggood, R. G. Ojemann, R. L. Martuza. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. J Neurosurg, 62 (1985), pp. 18-24

58. SL Stafford, BE Pollock, RL Foote, et al. Meningioma radiosurgery: tumour control, outcomes and complications among 190 consecutive patients. Neurosurgery, 49 (2001), pp. 1029-1037

59. D Konziolka, JC Flickinger, B Perez. Judicious resection and/ or radiosurgery for parasagittal meningiomas: outcomes from a multicenter review. Neurosurgery, 43 (1998), pp. 405-413

60. C. Wober- Bingol, C. Wober, C. Marosi, D. Prayer. Interferon-alfa-2b for meningioma. Lancet, 345 (1995), p. 331

61. M. D. Cusimano. Hydroxyurea for treatment of meningioma. J Neurosurg, 88 (1998), pp. 938-939

62. Malmer BB, Henriksson RR, Grönberg HH: Familial brain tumours-genetics or environment? A nationwide cohort study of cancer risk in spouses and first degree relatives of brain tumor patients. Int J Cancer 106(2):260-263, 2003

63. Khan J, Parsa NZ, Harada T ve ark: Detection of gains and losses in 18 meningiomas by comparative genomic hybridization. Cancer Genet Cytogenet 103:95-100, 1998

64. Cai DX, Banerjee R, Scheithauer BW, Lohse CM, KleinschmidtDemasters BK, Perry A: Chromosome 1p and 14q FISH analysis in clinicopathologic subsets of meningioma: Diagnostic and prognostic implications. J Neuropathol Exp Neurol 60(6): 628-636, 2001

65. J. Kros,0 K. de Greve, A. van Tilborg, et al NF-2 status of meningiomas is associated with tumour localization and histology J Pathol, 194(2001), pp. 367-372

66. A. S. Harmanci, M. W. Youngblood, V.E Clark, et al. Integrated genomıc analyses of de novo pathways underlying atypical meningiomas Nat Commun, 8(2017), p. 14433

67. Mawrin C and Perry A. Pathlogical classification and molecular genetics of meningiomas. J Neurooncol. 2010; 99: 379-391

68. Choy W, Kim W, Nagasawa D, Stramotas S, Yew A, Gopen Q, Parsa AT and Yang I. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. Neurosurg Focus. 2011;30:E6.

69. Perry A, Banerjee R, Lohse CM, Kleinschmidt-DeMasters BK and Scheithauer BW. A role for chromosome 9p21 deletions in the malignant progression of meningiomas and the prognosis of anaplastic meningiomas. BRAİN Pathol. 2002;12:183-190

70. Tabemero MD, Maillo A, Nieto AB, Diez-Tascon C, Lara M, Sousa P, Otero A, Castrillo A, Patino-Alonso Mdel C, Espinosa A, Mackintosh C, de Alava E and Orfao A. Delineation of commonly deleted choromosomal regions in meningiomas by high-density single nucleotid polymorphism genotyping arrays. Genes Chromosomes Cancer. 2012; 51:606-617.

71. Surace El, Lusis E, Haipek CA and Gutmann DH. Functional significance of S6K overexpression in meningioma progression. Ann Neurol. 2004;56:295-298

72. Buschges R, Ichimura K, Weber RG, Reifenberger G and Collins VP. Allelic gain amplification on the long arm of chromosome 17 in anaplastic meningiomas. Brain Pathol. 2002; 12:145-153.

73. R. W. Carthew, E. J. Sontheimer. Cell,136(2009), pp. 642-655

74. A. S. Flynt, E. C. Lai. Nat. Rev. Genet., 9(2008), pp. 831-842

75. Lee, R. C., Feinbaum, R. L. & Ambros, V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity tol in-14. Cell, 1993; 75(5):843-54.

76. Karagün BŞ., Antmen B., Şaşmaz İ., Kılınç Y. Mikro RNA and Cancer

Türk Klinik Biyokimya Derg 2014; 12(1): 45-56

77. Thum, T., Galuppo, P., Wolf, C., Fiedler, J., Kneitz, S., Van Laake, L. W., Doevendans, P. A., Mummery, C. L., Borlak, J., Haverich, A.,Gross, C., Engelhardt, S., Ertl, G.,& Bauersachs, J. MicroRNAs in the human heart: A clue to fetal gene reprogramming in heart failure, Circulatiıon, 2007; 3: 258-67.

78. L. Poliseno, et al. Identification of the miR-106b- 25 microRNA cluster as a proto-oncogenic PTEN- targeting intron that cooperates with its host gene MCM7 in transformation. Sci. Signal., 3(117)(2010) p. ra29-ra29

79. W. T. Budd, et al. Dual action of mi-RNA 125b as a tumor suppressor and oncomiR-22 promotes prostate cancer tumorigenesis. PLos One, 10(11)(2015), p.e0124373

80. H. Liu, X. Huang, T. Ye. MiR-22 down-regulates the proto-oncogene ATP citrate lyase to inhibit the growth and metastasis of breast cancer. Am. J. Transl. Res. 10(3)(2018), p.659

81. Xıong, J., Yu, D., Weı, N., Fu, H., Caı, T., Huang, Y., Wu, C., Zheng, X., Du, Q., Lın, D. And Lıang, Z., 2010. An estrogen receptor alpha suppressor, microRNA22, is downregulated in estrogen receptor alpha-positive human breast cancer cell lines andclinical samples. The FEBS journal, 277(7), pp. 1684-1694

82. K. Zhang, et al. MiR-22 inhibits lung cancer cell EMT and invasion through targeting Snail. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 21(16)(2017), pp. 3598-3604

83. M. Xu, et al. MiR-22 suppresses epithelial- mesenchmal transition in bladder cancer by inhibiting Snail and MAPK1/Slug/vimentin feedback loop. Cell Death Dis., 9(2)(2018), pp. 1-14

84. J. Xiao, et al. miR-22-3p enhances multi-chemoresistance by targeting NET1 in bladder cancer cells. Oncol. Rep., 39(6)(2018), pp. 2731-2740

85. .L. Poliseno, et al. Identification of the miR-106b- 25 microRNA cluster as a proto-oncogenic PTEN- targeting intron that cooperates with its host gene MCM7 in transformation. Sci. Signal., 3(117)(2010) p. ra29-ra29

86. M. Yamakuchi, et al. MicroRNA-22 regulates hypoxia signaling in colon cancer cells. PLoS One, 6(5)(2011), p. e20291

87. H. Zhang, et al. MiR-22 regulates 5- FU sensitivity by inhibiting autophagy and promoting apoptosis in colorectal cancer cells. Cancer Lett., 356(2)(2015), pp. 781-790

88. Y. Liu, et al. The Jun/miR-22/HuR regulatory axis contributes to tumourigenesis in colorectal cancer. Mol. Cancer, 17(1)(2018), pp. 1-15

89. M.-M. Guo, et al. miR-22 is down-regulated in gastric cancer, and its overexpression inhibits cell migration and invasion via targeting transcription factor Sp1. Med. Oncol., 30(2)(2013), p. 542

90. X. Wang, et al. MiR-22 suppresses the proliferation and invasion of gastric cancer cells by inhibiting CD151. Biochem. Biophys. Res. Commun., 445(1)(2014), pp. 175-179

91. K. Pant, et al. Butyrate induces ROS- mediated apoptosis by modulating miR-22/SIRT-1 pathway in hepatic cancer cells. Redox Biol., 12(2017), pp. 340-349

92. J. Chen, et al. Berberine upregulates miR-22-3pt o suppress hepatocellular carcinoma cell proliferation by targeting Sp1. Am. J. Transl. Res., 8(11)(2016), p. 4932

93. W. Jiang, et al. miR-22 enhances the radiosensitivity of small- cell lung cancer by targeting the WRNIP1. J. Cell. Biochem., 120(10)(2019), pp. 17650-17661

94. C. Zhang, et al. Quercetin suppresses the tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma by regulating microRNA-22/WNT1/ Beta-catenin axis. J. Pharmacol. Sci., 140(2)(2019), pp. 128-136

95. Y. Liu, et al. MiR-22-3p targeting alpha-enolase 1 regulates the proliferation of retinoblastoma cells. Biomed. Pharmacother., 105(2018), pp. 805-812

96. Y. Gu, et al. miR-22/KAT6B axis is a chemotherapeutic determiner via regulation of PI3k- Akt- NF- kB pathway in tongue squamous cell carcinoma. J. Exp. Clin. Cancer Res., 37(1)(2018), p. 164

97. M. Wang, et al. CircRNA circ- ITCH suppresses papillary thyroid cancer progression through miR-22-3p/ CBL/ Beta-catenin pathway. Biochem. Biophys. Res. Commun., 504(1)(2018), pp. 283-288

98. C. Weber, A. Schober and A. Zernecke, ‘’ MicroRNAs in arterial remodelling, inflammation and atherosclerosis.’’ Current Drug Targets, vol. 11, no. 8, pp. 950-956, 2010.

99. T. Boettger, N. Beetz, S. Kostin et al. ‘’ Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster.’’ Journal of Clinical Investigation, vol. 119, no. 9, pp. 2634-2647, 2009.

100. S. Ficthtlscherer, S. De Rosa, H. Fox et al. ‘’ Circulating micro RNAs in patients with coronary artery disease,’’ Circulation Research, vol. 107, no. 5, pp. 677-684, 2010.

101. Das AV, Pillai RM. Implications of miR cluster 143/145 as universal anti-oncomiRs and their dysregulation during tumorigenesis. Cancer Cell Int. 2015; 15: 92.

102. SL Stafford, BE Pollock, RL Foote, et al. Meningioma radiosurgery: tumour control, outcomes and complications among 190 consecutive patients. Neurosurgery, 49 (2001), pp. 1029-1037

103. X. Peng, et al. Identification of miRs-143 and-145 that is associated with bone metastasis of prostate cancer and involved in the regulation of EMT. PLoS ONE, 6(5)(2011), p. E20341

104. Klıese, N., Gobrecht, P., Pachow, D., Andrae, N., Wılıschneumann, A., Kırches, E., Rıek-Burchardt, M., Angensteın, F.,Reıfenberger, G., Rıemenschneıder, M.J., Meese, E., Panayotovadımıtrova, D., Gutmann, D.H. and MAWRIN, C., 2013. miRNA-145 isdownregulated in atypical and anaplastic meningiomas and negatively regulates motilityand proliferation of meningioma cells. Oncogene, 32(39), pp. 4712-4720.

105. Zhang C,Zhang J,Zhang A,et al.PUMA is a novel target of miR-221/222 in human epithelial cancers.Int J Oncol.2010;37(6):1621-1626

106. le Sage C,Nagel R,Egan DA,et al.Regulatıon of the p27(Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferatıon EMBO J.2007;26;3699-3708

107. Visone R,Russo L,Pallante P,et al.miR-221 and miR-222 ,both overexpressed in human thyroid papillary carcinomas,regulated p27Kip1 protein levels and cycle.Endocr Relat Cancer.2007;14(3):791-798

108. Miller TE,Ghoshal K,Ramaswamy B,et al.MicroRNA-221/222 Confers Tamoxifen Resistance in Breast Cancer by Targeting p27Kip1.J Biol Chem.2008;283(44):29897-29903

109. Fu X,Wang Q,Chen J,et al.Clinical significance of miR-221 and its inverse correlatıon with p27Kip1 in hepatocelluler carcinoma.Mol Biol Rep.2011;38(5):3029-3035

110. Garofalo M,Quintavalle C,Di Leva G,et al.MicroRNA signatures of TRAIL resistance in human non small cell lung cancer.Oncogene.2008;27(27):3845-3855

111. Pu XX ,Huang G1,Guo HQ,et al.Circulating miR-221 directly amplifield from plasma is a potential diagnostıc marker of colorectal cancer and is correlated with p53 expressiıon.J GastroenterolHepatol.2010;25(10):1674-1680.

112. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas). Their source, and favoured seats of origin. Brain 1922; 45: 282-316

113. Al- Rohan NRF, Laws ER Jr. Meningioma: a historical study of the tumor and its surgical management. Neurosurgery 1990; 26:832-847

114. Bakay L. The history of surgery of meningiomas. In Schimidek HH (ed): Meningiomas and Their surgical Managment. Philadelphia: Saunders, 1991, pp 173-180.

115. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. Cell 1993; 75: 843–854.

116. Ruvkun G. Molecular biology. Glimpses of a tiny RNA world. Science 2001; 294: 797–799.

117. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99):15524-15529.

118. Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. Mol Cancer Res 2003;1: 882–891.

119. Gebeshuber CA, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetraprolin, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis. EMBO Reports 2009;10:400–405.